

**Klinik für Thorax-und Herz-Gefäßchirurgie**  
**Direktor: Uni.-Professor Dr. Hans-Joachim Schäfers**  
**Universitätsklinikum des Saarlandes**  
**Homburg/Saar**

**INDUKTIVE CHEMOTHERAPIE VERSUS ADJUVANTE RADIATIO, EIN DIREKTER  
DATENVERGLEICH DER POSTOPERATIVEN MORBIDITÄT, 30-TAGE-LETALITÄT  
UND LANGZEITÜBERLEBENS RATEN BEI OPERIERTEN PATIENTEN MIT  
NICHTKLEINZELLIGEM BRONCHIALKARZINOM IM STADIUM III**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät der**  
**UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

**Homburg/Saar 2014**

**vorgelegt von**

**Benny Sebastian**

**geb. am: 20.04.1968 in Athirampuzha/Indian**

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1. Zusammenfassung</u></b>	<b>6</b>
1.1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.2. Summary	9
<b><u>2. Einleitung</u></b>	<b>11</b>
2.1. Epidemiologie der Bronchialkarzinome	11
2.2. Ätiologie der Bronchialkarzinome	11
2.2.1. Rauchen	11
2.2.2. Berufliche Exposition	12
2.2.3. Umweltfaktoren	12
2.2.4. Ernährung	13
2.2.5. Genetische Prädisposition	13
2.3. Tumorhistologie	14
2.4. Tumorstadien	15
2.4.1. Definition und Einteilung der Tumorstadien	15
2.5. Prozentualer Anteil der Tumorstadien bei Diagnosestellung	15
2.6. Stadien-spezifische Therapie	16
2.7. Zielsetzung dieser Arbeit und Fragestellung	16
<b><u>3. Patienten und Methodik</u></b>	<b>18</b>
3.1. Datenquellen	18
3.2. Einschlusskriterien bei der Patientenselektion für die induktive Gruppe	18
3.3. Einschlusskriterien bei der Patientenselektion für Kontrollgruppe	19
3.4. Einschlusskriterien für die Operation für beide Gruppen	19
3.5. Gruppencharakteristika	19
3.6. Patientencharakteristika	19
3.6.1 Patienten mit induktiver Chemotherapie	19

3.6.2 Patienten ohne induktive Chemotherapie (Kontrollgruppe) .....	20
<b>3.7. Tumordiagnostik und Beurteilung der technischen Resektabilität .....</b>	<b>23</b>
<b>3.8. Verwendete Zytostatika .....</b>	<b>23</b>
<b>3.9. Beurteilung des Therapieerfolgs unter induktiver Chemotherapie .....</b>	<b>23</b>
3.9.1. Nach radiologischer Beurteilung .....	23
3.9.2. Nach pathologischer Beurteilung .....	23
<b>3.10. Operation .....</b>	<b>23</b>
3.10.1. Operationstechnik .....	24
<b>3.11. Statistik .....</b>	<b>24</b>
<b><u>4. Ergebnisse .....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b>4.1. Eingriffsart und Komplikationen bei der induktiven Gruppe .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2. Eingriffsart und Komplikationen bei der Kontrollgruppe .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3. Postoperative Merkmale .....</b>	<b>28</b>
4.3.1. Gruppe mit induktiver Chemotherapie .....	28
4.3.2. Gruppe ohne induktive Chemotherapie (Kontrollgruppe) .....	28
<b>4.4. Vergleich der Krankenhaus- und Intensivverweildauer beider Gruppen .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5. Responderate unter der induktiven Chemotherapie .....</b>	<b>31</b>
4.5.1. Responderate nach radiologischer Beurteilung .....	31
4.5.2. Responderate nach pathologischer Beurteilung nach Junker und Müller .....	32
<b>4.6. Überlebensdaten .....</b>	<b>32</b>
4.6.1. Überlebensraten nach Regression-Grad .....	35
4.6.2. Überlebensraten nach radiologischen Tumorstadien für die induktive Gruppe ..	37
4.6.3. Überlebensraten nach Resektabilität .....	40
4.6.4. Überlebensraten nach Eingriffsart für die induktive Gruppe .....	43
4.6.5. Vergleich der Überlebensraten der beiden Gruppen .....	44
4.6.6. Überlebensraten nach intraoperativen Komplikationen für die induktive Gruppe .....	44
4.6.7. Überlebensraten nach postoperativen Komplikationen für die induktive Gruppe	45

4.6.8. Überlebensraten nach intraoperativen Komplikationen für die Kontrollgruppe ..	46
4.6.9. Überlebensraten nach postoperativen Komplikationen für die Kontrollgruppe ...	46
<b>4.7. Das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf .....</b>	<b>47</b>
<b><u>5. Diskussion</u> .....</b>	<b>49</b>
<b>5.1. Prognose bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III.....</b>	<b>49</b>
<b>5.2. Auftreten von Fernmetastasen und lokales Tumorrezidiv im Verlauf.....</b>	<b>49</b>
<b>5.3. Bedeutung des Lymphknotenbefalls bei der Prognose .....</b>	<b>50</b>
<b>5.4. Die Therapieoption des NSCLC im Stadium III.....</b>	<b>52</b>
5.4.1. Chirurgische Therapie.....	52
5.4.2. Strahlentherapie .....	52
5.4.3. Chemotherapie .....	53
<b>5.5. Multimodale Therapiekonzepte.....</b>	<b>53</b>
5.5.1. Induktive Chemotherapie.....	54
5.5.2. Wirkungsweise der Zytostatika .....	56
5.5.3. Nebenwirkungen der Zytostatika.....	57
5.5.4. Die Vorteile der induktiven Chemotherapie .....	57
5.5.5. Die Nachteile der induktiven Chemotherapie.....	58
<b>5.6. Überblick über die Schwierigkeiten der Therapieentscheidung im</b>	
<b>Stadium III .....</b>	<b>58</b>
<b>5.7. Diskussion eigener Ergebnisse .....</b>	<b>59</b>
5.7.1. Tumorhistologie.....	59
5.7.2. Verwendete Zytostatika .....	59
5.7.3 Therapieansprechrare unter der induktiven Chemotherapie .....	59
5.7.3.1 Nach radiologischer Beurteilung.....	59
5.7.3.2 Nach pathologischer Beurteilung .....	60
5.7.4 Eingriffsart .....	60
5.7.5 Intraoperative Komplikationen .....	61

5.7.6 Postoperative Morbidität und 30-Tage-Letalität.....	62
5.7.7 Die Operationsdauer, Krankenhausverweildauer und Verweildauer auf der Intensivstation .....	63
5.7.8 Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf.....	63
5.7.9 Die Langzeitüberlebensraten .....	65
5.7.9.1 Vergleich der Langzeitüberlebensraten insgesamt für beide Gruppen.....	65
5.7.9.2 Vergleich der Langzeitüberlebensraten gezielt nach Tumorstadien IIIA und IIIB für die induktive Gruppe .....	66
5.7.9.3 Langzeitüberlebensraten nach Resektabilität (R0 vs. R1/2).....	67
5.7.9.4 Langzeitüberlebensraten nach Ansprechrate unter der induktiven Chemotherapie .....	67
5.7.9.5 Überlebensraten nach Eingriffsart.....	68
<b><u>6. Literaturverzeichnis</u></b> .....	<b>69</b>
<b><u>7. Anhang</u></b> .....	<b>83</b>
<b><u>8. Abkürzungen</u></b> .....	<b>87</b>
<b><u>9. Danksagung</u></b> .....	<b>88</b>

# **1. Zusammenfassung**

## **1. 1. Deutsche Zusammenfassung**

Die induktive Chemotherapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium III scheint bei anschließender Operation bei einem Teil der Patienten einen kurativen Ansatz zu ermöglichen. Es wurde in mehreren Studien ein signifikanter Überlebensvorteil im Stadium III durch Einsatz einer induktiven Chemotherapie nachgewiesen. Der konventionelle Therapieansatz besteht im Stadium III aus Operation und ausschließlicher Strahlentherapie.

Diese retrospektive Studie untersuchte ein Kollektiv mit 73 Patienten mit NSCLC im Tumorstadium IIIA und IIIB. Diese wurden nach induktiver Chemotherapie operiert. Die Ergebnisse wurden mit der Kontrollgruppe mit 124 Patienten, die im Stadium IIIA und IIIB Initial operiert und adjuvant bestrahlt wurden, verglichen. Der mediane Krankenhausaufenthalt betrug für die induktive Gruppe 14 Tage und für die Kontrollgruppe 15,5 Tage. Die mediane postoperative Verweildauer auf der Intensivstation betrug für die induktive Gruppe 4 Tage, für die Kontrollgruppe 3 Tage. Es traten bei 5,5 % der Patienten in der induktiven Gruppe und bei 8,9% der Patienten in der Kontrollgruppe intraoperative Komplikationen auf. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die induktive Chemotherapie keine erhöhten intraoperativen Komplikationen und kein verlängerten Krankenhausaufenthalt verursacht. Die 30- Tage- Letalität lag in der induktiven Gruppe bei 0% und in der Kontrollgruppe bei 0,8% (N=1)

Die Remissionsrate gemäß radiologischer und histologischer Beurteilung unter induktiver Chemotherapie glich in dieser Studie den Angaben in der Literatur. Die radiologische Remissionsrate lag in dieser Studie bei 82%, die pathologische bei 88%. Es trat bei 28 Patienten ein Tumor downstaging auf. Im Verlauf sind 44 Patienten (60,3%) in der induktiven Gruppe und 78 Patienten in der Kontrollgruppe (62,9%) verstorben ( $p=0,7136$ ). Die Langzeitüberlebensraten zeigten trotz überwiegendem Tumorstadium IIIB einen Überlebensvorteil für die induktive Gruppe. Das mediane Überleben betrug für die induktive Gruppe 28,6 Monate und für die Kontrollgruppe 24,9 Monate ( $p=0,621$ ). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten zeigten ebenso einen Überlebensvorteil für die induktive Gruppe. Mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 33,3% für die induktive Gruppe und 25,8% für die

Kontrollgruppe zeigte diese Studie ein insgesamt gutes Ergebnis für die operierten Patienten im Stadium III.

Die Langzeitüberlebensrate wurde gezielt nach Tumorstadien IIIA und IIIB für die induktive Gruppe untersucht. Es zeigte sich einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Stadium IIIA (medianes Überleben für Stadium IIIA 71,2 Monate, für Stadium IIIB 19,9 Monate) ( $p=0,002$ ). Es konnte bei 75,2 % der Patienten in der induktiven Gruppe eine R0-Resektion durchgeführt werden, in der Kontrollgruppe nur bei 64,1% der Patienten. Die Überlebensraten nach Resektabilität zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die R0-resezierten Patienten im Vergleich zu R1/R2-resezierten (medianes Überleben lag für R0 bei 39,4 Monaten, für R1/R2 bei 15,3 Monaten) ( $p=0,015$ ). Die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten zeigten ebenso einen signifikanten Überlebensvorteil für die R0-resezierten Patienten. Diese Studie zeigte somit nach induktiver Chemotherapie eine bessere radikale Resektabilität und dadurch konnte ein Überlebensvorteil erreicht werden

Auch für das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf zeigte sich ein Vorteil für die induktive Gruppe, jedoch lässt sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen feststellen. Es traten bei 37 % der Patienten in der induktiven Gruppe und bei 41% in der Kontrollgruppe im Verlauf Fernmetastasen auf. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (N=26, 21%) traten in der induktiven Gruppe (N=11, 15%) bei wenigen Patienten Fernmetastasen in mehreren Organen auf. In beiden Gruppen war das Gehirn, mit 15 Fällen in der induktiven Gruppe und mit 26 Fällen in der Kontrollgruppe, der häufigsten Ort der Metastasierung. In der Überlebensanalyse erwiesen sich die Fernmetastasen ( $p<0,0001$ ) als ein prognostischer Faktor bezüglich des Überlebensvorteils.

Diese Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensraten nach Ansprechrate auf die induktive Chemotherapie. In der Überlebensanalyse konnte jedoch der Ansprechrate ( $p=0,0437$ ) als ein möglicher prognostischer Faktor für den Überlebensvorteil identifiziert werden. Hocheffektive Zytostatika als induktive Chemotherapie mit besserer Tumorregression konnten eine Verbesserung der Überlebensrate im Stadium III erreichen. Diesbezüglich sollten intensive Forschungen und Entwicklungen erfolgen.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass bei Patienten mit Tumorstadium III bei NSCLC mit induktiver Chemotherapie ein besseres Ergebnis als mit dem konventionellen

Therapieansatz der postoperativen Radiatio erzielt werden kann. Es muss allerdings erwähnt werden, dass bei 7 Patienten (8,7%) unter der induktiven Chemotherapie eine Tumorprogression auftrat und eine anschließende Operation nicht möglich war.



## **1.2. Summary**

Induction chemotherapy with consecutive surgery seems to allow a curative approach in particular cases of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in stage III. A significantly higher survival rate with the use of inductive chemotherapy has been proven in several studies. Conventional therapy in stage III consists of surgery with consecutive radiation therapy.

This retrospective study analyzed a group of 73 patients with NSCLC in tumor stages IIIA and IIIB. These were treated with surgery after induction chemotherapy. The results were compared with the control group of 124 patients which were treated in stage IIIA and IIIB initially with operation followed by adjuvant radiation. The mean hospitalization time was 14 days for the inductive group and 15,5 days for the control group. The mean post operative stay in the intensive care unit was 4 days for the inductive group and 3 days for the control group. Intraoperative complications occurred in 5,5% of the patients in the inductive group and in 8,9% of the control group. Thus, induction chemotherapy caused neither increased intraoperative complications nor extended hospitalization. The 30-days lethality was 0% in the inductive group and 0,8% (N=1) in the control group.

The rate of remission according to radiological und histological evaluation after induction chemotherapy in this study was similar as published in literature. The radiological remission rate in this study was 82%, the pathological remission rate amounts to 88%. Tumor down staging occurred in 28 patients.

In the course of time 44 patients of the induction group (60,3%) and 78 patients of the control group (62,9%) passed away ( $p=0,7136$ ). The long term survival rate shows an advantage for the induction group in spite of the predominant tumor stage IIIB. The mean survival was 28,6 months for the induction group and 24,9 months for the control group ( $p=0,621$ ). The 1-, 3 and 5- years-survival rates also showed an advantage for the induction group. With a 5-years-survival rate of 33,3% for the induction group and 25,8 % for the control group this study demonstrated a good result for the operated patients in stage III.

The long time survival was analyzed specifically for tumor stages IIIA and IIIB of the inductive group. It showed a significant advantage of survival in stage IIIA (mean survival for stage IIIA 71,2 months, for stage IIIB 19,9 months) ( $p=0,002$ ). The survival rate according to the resectability showed a significant advantage of survival for the patients

with R0-Resection in comparison to the patients with R1/R2-Resection (mean survival was for R0 39,4 months, for R1/R2 15,3 months) ( $p=0,015$ ). R0-Resection could be performed in 75,2% of the patients in the induction group and only in 64,1% of the patients in the control group. The 1-, 3 and 5- years survival rate showed also a significant survival advantage for the patients with R0-Resection. Therefore this study showed higher rates for radical resection after inductive chemotherapy and therefore a clear survival benefit.

The induction group showed an advantage for the appearance of distant metastases in the course of time, but the difference between the two groups was not statistically significant. Distant metastases appeared in 37% of the patients in the induction group and in 41% of the control group. In comparison to the control group ( $N=26$ , 21%) the induction group ( $n=11$ , 15%) showed less patients with distant metastases in multiple organ. In both groups the brain was the predominant place for metastases with 15 patients in the inductive group and 26 in the control group. The analysis of survival with the Cox model showed the distant metastases as a prognostic factor ( $p<0,0001$ ).

This study did not show any statistically significant difference in the survival rates according to the rate of response to the inductive chemotherapy. In the analysis of survival however the rate of response could be identified as a possible factor ( $p=0,0437$ ). With highly effective cytostatics enabling better tumor regression a higher survival rate might be achieved. Regarding this intensive research is desirable.

In conclusion this study showed that in patients with NSCLC stadium III a better outcome can be achieved with inductive chemotherapy in comparison with the consecutive radiation therapy. However, it needs to be mentioned, that in 7 patients (8,7%) tumor progression occurred under inductive chemotherapy and a subsequent operation was not possible any more.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie der Bronchialkarzinome**

Bronchialkarzinome sind hochmaligne Lungentumoren und haben von allen Bronchialerkrankungen die ungünstigste Prognose. Diese können sich sowohl von den Oberflächenepithelien der Bronchialwand als auch von dem diffusen neuroendokrinen System herleiten (90). Das Bronchialkarzinom gehört mit 25% aller Karzinome zur weltweit häufigsten malignen Tumorerkrankung des Mannes. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55-60 Lebensjahr. Das Bronchialkarzinom ist in Deutschland bei Männern die häufigste, bei Frauen die dritthäufigste (nach Mamma- und Darmkarzinom) Todesursache bei malignen Tumoren (111). Der Anteil des Lungenkarzinoms an der Gesamtzahl der Krebstodesfälle beträgt in Deutschland zurzeit 26,3% bei Männern bzw. 10,4% bei Frauen (42).

Die Lungenkrebsinzidenz in Mitteleuropa beträgt ca. 60/100.000 Einwohner und in Deutschland ca. 50/100.000 Einwohner pro Jahr (55). Die Inzidenz und Mortalität des Bronchialkarzinoms in Deutschland nimmt jährlich zu. Die jährliche Zuwachsrate des Bronchialkarzinoms beträgt etwa 0,5 %. Im Jahr 2004 erkrankten in Deutschland 32850 Männer und 13190 Frauen an Bronchialkarzinom (41). Im Jahr 2005 verstarben in Deutschland 40641 Menschen, 28959 Männer (71,3%) und 11682 Frauen (28,7%) an Bronchialkarzinom. Im Gegensatz zu anderen Tumoren nehmen die Inzidenz und die Mortalität der Lungenkarzinome weltweit zu (48, 52).

### **2.2. Ätiologie der Bronchialkarzinome**

#### **2.2.1. Rauchen**

Das inhalative Zigarettenrauchen ist mit 80 bis 85% die Hauptursache des Bronchialkarzinoms. Auf das Rauchen sind 75 bis 90% der Lungentumoren bei Männern und 50 bis 60% bei den Frauen zurückzuführen. Das Zigarettenkondensat enthält Karzinogene in Form von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, die zu einer zehn- bis dreißigfachen Steigerung des Erkrankungsrisikos führen. Zu ihnen zählen die Nitrosamine und Benzopyren, das sich nach Oxidation im endoplasmatischen Retikulum interkalierend in die DNA integriert und damit stark Mutagen wirkt (90, 91). Es folgten mehrere Untersuchungen über die Korrelation von Lungenkrebsrisiko und individuellen

Rauchgewohnheiten. So zeigten sich ein 10-fach höheres Risiko von Rauchern gegenüber Nichtrauchern schon bei geringem täglichem Nikotinkonsum und eine dosisabhängige Risikosteigerung auf das 20-fache beim Genuss von täglich mehr als 20 Zigaretten (59).

Auch das Passivrauchen kann ein Bronchialkarzinom auslösen. Das Risiko durch Passivrauchen an Lungenkrebs zu erkranken, ist gegenüber nicht exponierten Probanden um 20 bis 24% erhöht. Eine Risikoabschätzung für die Bundesrepublik Deutschland ergibt 400 Todesfälle pro Jahr, in den USA etwa 3000 (30). Im Zigarettenrauch befinden sich schädliche Stoffe wie Nikotin und Teer, ferner Partikel und Gase mit ebenfalls kanzerogenen Substanzen sowie kanzerogene Verbindungen (Hydrogencyanid und Formaldehyd), die ziliotoxisch sind und eine Schrittmacherfunktion für das Entstehen eines Bronchialkarzinoms haben (62).

### **2.2.2. Berufliche Exposition**

Eine weitere Ursache für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms ist die berufliche Schadstoffexposition. Die bekanntesten Schadstoffe sind Radon, Arsen, Asbest, Cadmium, Nickel, Chrom, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Dieselmotorabgase und Dioxin. In Deutschland werden 7 bis 12% der Erkrankungen als beruflich bedingt geschätzt (61, 63, 104). Schätzungsweise die Hälfte der beruflich bedingten Bronchialkarzinome sind durch Asbest verursacht (112).

Das Bronchialkarzinom wurde als Berufskrankheit bei nachgewiesenem langjährigem Kontakt mit Asbest (Berufskrankheit Nummer, BK Nr) 4104, 4105), Arsen (BK Nr. 1108), Nickel (BK Nr. 4109), Zinkchromaten, Dichlordimethyläther (BK Nr. 1310), Dichloridiäthylsulfid (BK Nr. 1311), ionisierender Strahlung (BK Nr. 2402) und Kokereirohgasen (BK Nr. 4110) anerkannt (12).

### **2.2.3. Umweltfaktoren**

Die Rolle von Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung durch Industrie und Autoabgasen bei der Entstehung von Bronchialkarzinom lässt sich nicht eindeutig beurteilen. Eine im Auftrag des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) durchgeführte Risikoabschätzung für 7 krebserregende Luftverunreinigungen ergab einen Anteil dieser Substanzen an der Lungenkrebssterblichkeit von 2 bis 3% (8, 63). Der Dieselruß, der vorwiegend aus Nutzfahrzeugen stammt, ist hier der führende Schadstoff. Es wurde nachgewiesen, dass in Ländern mit höherer Luftverschmutzung, wie Polen oder China, ein höheres Lungenkrebsrisiko existiert (58, 124). Bedeutend ist die Erkenntnis, dass ein

synergistischer Effekt mit multiplikativer Wirkung auf das Lungenkrebsrisiko zwischen den untersuchten Faktoren wie Rauchen, beruflicher Belastung und Luftverschmutzung besteht (59, 119).

#### **2.2.4. Ernährung**

Die Ernährung hat auch Einfluss auf das Lungenkrebsrisiko. In Japan, Spanien oder Griechenland erkranken trotz ebenfalls hoher Prävalenz des Rauchens weniger Menschen an Lungenkrebs. In Studien ergaben sich ein niedrigeres Risiko bei häufigem Verzehr von  $\beta$ -carotinhaltigen Gemüsen und Karotten sowie ein höherer protektiver Effekt des Gemüseverzehrs bei Rauchern (70). Es wurden daraufhin die krebsprotektiven Effekte von  $\beta$ -Carotin durch epidemiologische Interventionsstudien überprüft. Die vermuteten Effekte konnten jedoch nicht nachgewiesen werden, es fand sich im Gegenteil sogar eine signifikant erhöhte Lungenkrebsinzidenz in der Gruppe mit  $\beta$ -Carotin-Einnahme (4, 86).

#### **2.2.5. Genetische Prädisposition**

Abgesehen von exogenen Faktoren dürfte auch eine endogene, genetisch schwierig nachweisbare Disposition eine Rolle spielen. Beispielsweise haben Kinder von einem an Bronchialkarzinom erkrankten Elternteil ein 2- bis 3-mal höheres Risiko, selbst an einem Bronchialkarzinom zu erkranken.

Mehrere genetische Faktoren tragen zur Entwicklung eines Bronchialkarzinoms bei:

- Eine erhöhte Cytochrom- P 450- Aktivität führt zur vermehrten Bildung von chemischen Kanzerogenen aus Zigarettenrauch und chemischen Verbindungen. Die Cytochrom- P 450- Aktivität wird autosomal rezessiv vererbt und spielt für das Adenokarzinom eine untergeordnete Rolle (68).
- Eine verminderte Glutathiontransferaseaktivität führt zu einer verminderten Detoxifikation von aromatischen Kohlenwasserstoffverbindungen (101). Die Enzymaktivität wird autosomal vererbt und erscheint insbesondere bei der Entwicklung von Adenokarzinomen von Bedeutung zu sein.
- Eine verminderte Aktivität von DNS- Reparaturenzymen wie O6- Methylguanin - DNS- Methyltransferase ist bei Patienten mit Bronchialkarzinom, die unter 50 Jahre alt sind und eine positive Familienanamnese haben, nachgewiesen worden (93, 101).

### **2.3. Tumorhistologie**

Primäre maligne Lungentumoren sind Tumoren, die sich meistens aus respiratorischen Epithelien (Bronchien, Bronchiolen, Alveolen) entwickeln. Nach der WHO werden mehr als 50 Lungentumore unterschieden. Davon sind 98% Karzinome (115). Das Bronchialkarzinom wird aus prognostischen und therapeutischen Gründen in zwei großen Gruppen unterteilt: Das vorwiegend zentral lokalisierte kleinzellige Bronchialkarzinom mit einem Anteil von ca. 20% der gesamten Bronchialkarzinome und das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom mit einem Anteil von ca. 80% (39). Unter dem Begriff nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom werden 3 unterschiedliche histologische Primärtumoren subsummiert.

Zu diesen gehören das Plattenepithelkarzinom (17% der NSCLC), das Adenokarzinom (25-40%) und das großzellige Karzinom (10-15%). Während die Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen entscheidend für die Prognose ist, hat die Differenzierung der Histologie innerhalb der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomgruppe für die Therapieplanung und Prognose allerdings nur eine untergeordnete Bedeutung (7).

Neben der morphologischen Klassifikation kann der Grad der Differenzierung (Grading) angegeben werden:

- G: Hochdifferenzierter Tumor, imitiert das Herkunftsgewebe stark und lichtmikroskopisch eindeutig.
- G2: Mäßig differenziert.
- G3: Schlecht differenziert, Ausgangsgewebe kaum erkennbar, ultrastrukturelle Untersuchungen notwendig.
- G4: Entdifferenzierter Tumor, Herkunft nicht erkennbar.
- Gx: Grading nicht beurteilbar.

Je weniger differenziert der Tumor ist, umso höher ist der Malignitätsgrad.

## **2.4. Tumorstadien**

### **2.4.1. Definition und Einteilung der Tumorstadien**

Für die Therapie und Prognose ist das Tumorstadium ein wichtiger Faktor. Die exakte Kenntnis des Tumorstadiums führt zur Einteilung der Patienten in mehrere Untergruppen, denen eine spezifische Therapie zugeordnet wird. Die TNM- Klassifikation ist eine weltweit etablierte Methode, um maligne Tumorerkrankungen anhand von Größe und Lokalisation (T), Lymphknotenmetastasierung (N) sowie Fernmetastasierung (M) gemäß ihrer Prognose in verschiedene Stadien einzuteilen.

Die Stadiengruppen wurden von der UICC im Jahr 2009 neu definiert (7. Auflage 2009). In dieser Studie fand jedoch die 6. Auflage von 2002 Verwendung, da die Patienten von den Jahren 2002 bis 2009 in die Studie eingingen. Die folgenden Tabellen verdeutlichen die Einteilung der Tumorstadien nach Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N), Fernmetastasen (M) (siehe Tab. 1, 2, 3 und 4 Anhang).

## **2.5. Prozentualer Anteil der Tumorstadien bei Diagnosestellung**

### **Stadium I und Stadium II**

Etwa 1/3 der Patienten weisen bei Diagnosestellung ein Tumorstadium I oder II auf. Im Stadium I finden sich T1- und T2-Primärtumoren. Ein regionaler und mediastinaler Lymphknotenbefall liegt nicht vor (N0-Stadium). Das Stadium II beinhaltet T1- und T2-Primärtumoren mit regionärem Lymphknotenbefall (N1-Stadium) und neuerdings auch T3-Primärtumoren ohne Lymphknotenbefall. Ebenfalls neu ist die Unterteilung der klassischen Stadien I und II in A und B Kategorien (UICC 2009).

### **Stadium III**

Das Tumorstadium III findet sich zum Diagnosezeitpunkt bei etwa 44% der Patienten (15). Dieses Tumorstadium ist in IIIA und IIIB unterteilt und umfasst Patienten mit großen Primärtumoren (T3; T4) und /oder einem ausgeprägten Befall regionaler und mediastinaler Lymphknoten (N2; N3).

### **Stadium IV**

Etwa 20 % der Patienten weisen bei Diagnosestellung das Tumorstadium IV auf. Das Tumorstadium IV ist durch Nachweis von Metastasen (nach UICC 7. Aufl. 2009) jedes T, jedes N und M1a oder M1b charakterisiert.

**M1a:** Herd auf der gegenüber liegenden Lunge oder bösartiger Perikard-oder Pleuraerguss

**M1b:** Fernmetastasen

## **2.6. Stadien-spezifische Therapie**

### **Stadium I und Stadium II**

Domäne der Chirurgie ist das lokalisierte nichtkleinzellige Bronchialkarzinom. Die radikale Resektion ist bei allen operablen Patienten im Stadium I und II die primäre und definitive Therapie der ersten Wahl. Nach Feststellung der Resektabilität erfolgt die Festlegung des erforderlichen Resektionsausmasses bei Patienten mit ausreichender funktioneller Reserve.

### **Stadium III und IV**

Im Allgemeinen gilt heute: T3 N1 Tumoren werden bei bestehender allgemeiner und funktioneller Operabilität primär operiert. Bei unerwartetem wie auch präoperativ resektabel erscheinendem N2-Lymphknotenbefall wird postoperativ eine mediastinale Nachbestrahlung durchgeführt.

Die Patienten im klinischen Stadium III, die primär nicht resektabel erscheinen, werden zur Zeit einer multimodalen Therapie unter Einschluss der Chirurgie zugeführt. Nur in Ausnahmefällen hat die Chirurgie im Stadium IV mit palliativer Intention ihren Platz. Bei fortgeschrittenem Stadium (Fernmetastasierung) können mit der modernen Kombinations-Chemotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht und somit tumorbedingte Symptome gebessert und die Lebensqualität positiv beeinflusst werden. Die Untersuchungen, in denen cisplatinhaltige Chemotherapeutika verabreicht wurden, zeigten eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (34, 35, 53, 54, 81, 84, 121).

## **2.7. Zielsetzung dieser Arbeit und Fragestellung**

Unbefriedigende Ergebnisse einer ausschließlichen Operation in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit 5- Jahresüberlebensraten von 9-22% im Stadium IIIA und weniger als 5 % im Stadium IIIB fordern einen interdisziplinären Einsatz einer effektiven prognoseverbessernden multimodalen Therapie (37). Zu den wichtigsten multimodalen Therapiekonzepten gehören traditionell die adjuvante Radiatio und die induktive Chemotherapie. Die induktive Chemotherapie scheint im Stadium IIIA und IIIB des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms in Einzelfällen einen kurativen Ansatz bei anschließender Operation zu ermöglichen.



Zielsetzung dieser Arbeit ist, es zu überprüfen, ob die Patienten mit induktiver Chemotherapie im Stadium III im Vergleich zu den Patienten, die primär operiert und anschließend bestrahlt wurden, einen besseren Prognose erzielt werden konnte. Es wurde hierbei ein direkter Vergleich der Überlebensrate, postoperativer Morbidität, Mortalität, 30-Tage-Letalität und Langzeitüberlebensrate gewählt. Der Einfluss von intra- und postoperativen Komplikationen, der Eingriffsart und das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf zwischen den beiden Gruppen auf potenzielle Unterschiede soll gezeigt werden.

**Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:**

- Besteht ein Überlebensvorteil für induktiv chemotherapierte Patienten im Vergleich zu nicht induktiv chemotherapierten Patienten im Stadium III?
- Besteht ein signifikanter Überlebensvorteil für das Stadium IIIA im Vergleich zum Stadium IIIB?
- Erhöht die induktive Chemotherapie die postoperative Morbidität und die 30- Tage-Letalität?
- Wird die Bildung von Fernmetastasen im Verlauf durch die induktive Chemotherapie verringert?
- Sind die intra -und postoperativen Komplikationen bei induktiv chemotherapierten Patienten höher?
- Wie hoch ist die Tumor-Ansprechrage auf die induktive Chemotherapie und besteht ein Zusammenhang zwischen Ansprechen und Überlebensraten?
- Ist die postoperative Intensiv- und Krankenhausverweildauer bei induktiv therapierten Patienten höher?
- Ermöglicht die induktive Chemotherapie eine bessere radikale Resektionsrate (R0-Resektion)?
- Besteht ein besserer Überlebensvorteil für Patienten mit R0- Resektion im Vergleich zum Patienten mit R1/2- Resektion nach induktiver Chemotherapie?

### **3. Patienten und Methodik**

In der Klinik Löwenstein wurden 80 Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2009 mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium III induktiv chemotherapiert. Bei 7 Patienten (8,7%) trat unter der induktiven Chemotherapie eine Tumorprogression auf und sie waren anschließend nicht operabel. Die restlichen 73 Patienten mit Tumorregression oder stabiler Tumorerkrankung wurden anschließend operiert. Die 124 Patienten umfassende Kontrollgruppe mit Tumorstadium III wurde zwischen den Jahren 2004 und 2010 ohne induktive Chemotherapie primär operiert und anschließend bestrahlt.

#### **3.1. Datenquellen**

Für diese Studie ausgewertete Daten wurden aus dem Archiv der Klinik Löwenstein erhoben. Dazu gehörten die Patientendaten wie Name, Adresse, Vorerkrankungen, Ansprechen auf die induktive Chemotherapie, OP-Datum, Eingriffsart, OP-Dauer, intra- und postoperative Komplikationen, Krankenhausverweildauer, postoperative Verweildauer auf der Intensivstation, postoperative 30-Tage-Letalität, das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf, Todesdatum und Todesursache. Durch Anfragen bei den Hausärzten und Lungenfachärzten der Patienten wurden die Überlebensdaten vervollständigt.

#### **3.2. Einschlusskriterien bei der Patientenselektion für die induktive Gruppe**

- Histologisch nachgewiesenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
- Prätherapeutisches radiologisches Tumorstadium IIIA oder IIIB
- Histologisch gesicherter Nachweis eines N2- Lymphknotenstadiums
- Bestehende technische und/oder funktionelle Inoperabilität durch die Tumorgroße oder enge Nachbarschaft zum Herz und oder zu den großen Gefäßen (Ziel der induktiven Chemotherapie war Downstaging des Tumors und dadurch Erreichen der Operabilität)
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten für die induktive Chemotherapie

Zur Sicherung des mediastinalen Lymphknotenstatus (N2) wurde prächemotherapeutisch eine MESK (Mediastinoskopie) durchgeführt.

### **3.3. Einschlusskriterien bei der Patientenselektion für Kontrollgruppe**

- Histologisch nachgewiesenes, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
- Radiologisches Tumorstadium IIIA oder IIIB
- Radiologische N2- Situation

### **3.4. Einschlusskriterien für die Operation für beide Gruppen**

- Bestehende funktionelle und allgemeine Operabilität
- Ausschluss von Fernmetastasen mittels CT-Abdomen oder Oberbauch und Computertomographie oder MRT des Schädels
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten für die Operation

### **3.5. Gruppencharakteristika**

Alle 73 Patienten in der induktiven Gruppe und 124 Patienten in der Kontrollgruppe wiesen ein prätherapeutisches Tumorstadium IIIA oder IIIB auf. Es muss allerdings erwähnt werden, dass die Mehrzahl der Patienten (N=42, 57,6%,) in der induktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (N=34, 27,5%) ein prätherapeutisches radiologisches Tumorstadium IIIB aufweisen. 20 Patienten (27,4%) in der induktiven Gruppe wurden wegen Initial bestehender technischer und/oder funktioneller Inoperabilität durch die Tumorgroße oder enge Tumor-Nachbarschaft zum Herz und oder zu den großen Gefäßen induktiv chemotherapiert und anschließend operiert. Durch induktive Chemotherapie konnte bei diesen Patienten eine Tumorschrumpfung und dadurch die Operabilität erreicht werden. Die Überlebensdaten für die beiden Gruppen wurden ausgewertet und miteinander verglichen, um zu überprüfen, ob trotz überwiegendem Stadium IIIB mit induktiver Chemotherapie eine bessere Prognose erzielt werden kann.

### **3.6. Patientencharakteristika**

#### **3.6.1 Patienten mit induktiver Chemotherapie**

Das mediane Alter der Patienten, die eine induktive Chemotherapie erhielten, war zum Zeitpunkt der Operation 62,1 Jahre mit einer Reichweite von 43,1 bis 76,3 Jahren (siehe Tab. 5). 22 Frauen (30,1%) und 51 Männer (69,9%) bildeten das Kollektiv von 73 Patienten (siehe Tab. 6). 31 Patienten (42,4%) hatten ein prätherapeutisches radiologische Tumorstadium IIIA und 42 Patienten (57,6%) ein Tumorstadium IIIB. Die histologische

Diagnostik ergab 37 Plattenepithelkarzinome (51%), 27 Adenokarzinome (37%) und 9 großzellige Karzinome (12%) (siehe Tab. 7). Alle 73 Patienten wurden mit 2 bis 6 Zyklen induktiver Chemotherapie behandelt. 19 Patienten (26%) wurden mit 2-Zyklus, 46 Patienten (63%) mit 3-Zyklus, 3 Patienten (4,1%) mit 4-Zyklus, 2 Patienten (2,7%) mit 5-Zyklus und 3 Patienten (4,1%) mit 6-Zyklus Chemotherapie anbehandelt. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wurde nach pathologischer Beurteilung nach Junker und radiologischer Beurteilung nach RECIST- Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) ausgewertet.

Sämtliche Patienten in der induktiven Gruppe hatten Begleiterkrankungen, speziell wiesen alle Patienten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) auf. 51 Patienten (69,9%) litten an arterieller Hypertonie und 20 Patienten (27,4%) an Diabetes mellitus Typ II. Bei 7 Patienten (9,6%) zeigte sich eine koronare Herzgefäßerkrankung (KHK). 6 Patienten (8,2%) litten an Herzrhythmusstörungen (siehe Tab. 8).

### **3.6.2 Patienten ohne induktive Chemotherapie (Kontrollgruppe)**

Das mediane Alter der Patienten in der Kontrollgruppe war bei Operation 62,8 Jahre mit einer Reichweite von 41,6 bis 83,2 Jahren (siehe Tab. 5). Das untersuchte Kollektiv von 124 Patienten bestand aus 36 Frauen (29%) und 88 Männern (71%) (siehe Tab. 6). Die histologische Diagnostik zeigte 55 Adenokarzinome (44,5%), 49 Plattenepithelkarzinome (39,5%) und 20 großzellige Karzinome (16%) (siehe Tab 7). 90 Patienten (72,5%) hatten ein prätherapeutisches radiologisches Tumorstadium IIIA und 34 Patienten (27,5%) das Stadium IIIB.

Wie schon in der induktiv behandelten Gruppe wiesen alle Patienten in der Kontrollgruppe Begleiterkrankungen auf. 122 Patienten (98,3%) litten an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). 77 Patienten (62,1%) litten unter arterielle Hypertonie und 17 Patienten (13,7%) hatten ein Diabetes mellitus Typ II als Begleiterkrankung. 10 Patienten (8,1%) litten unter Herzrhythmusstörungen. 9 Patienten (7,2%) hatten eine koronare Herzgefäßerkrankung (siehe Tab. 8).

Folgende Tabellen verdeutlichen die Verteilung der Patientencharakteristika und Merkmale beider Gruppen.

<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>
<b>Minimales Alter</b>	43,1 Jahre	41,6Jahre
<b>Maximales Alter</b>	76,3 Jahre	83,2 Jahre
<b>Medianes Alter</b>	62,1 Jahre	62,8 Jahre

Tabelle.5: Verteilung des Alters der Patienten, p-wert nicht signifikant

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Frauen</b>	22	30,1	36	29
<b>Männer</b>	51	69,9	88	71
<b>Total</b>	73	100	124	100

Tabelle 6: Verteilung der Geschlechter, p-wert nicht signifikant

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	37	51	49	39,5
<b>Adenokarzinom</b>	27	37	55	44,5
<b>Großzelliges Karzinom</b>	9	12	20	16
<b>Total</b>	73	100	124	100

*Tabelle. 7:* Verteilung der Tumorhistologie, p-wert nicht signifikant

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>COPD</b>	73	100	122	98,3
<b>Arterielle Hypertonie</b>	51	69,9	77	62,1
<b>Diabetes mellitus</b>	20	27,4	17	13,7
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	6	8,2	10	8,1
<b>KHK</b>	7	9,6	6	4,8

*Tabelle 8:* Verteilung der Begleiterkrankungen, p-wert nicht signifikant

### **3.7. Tumordiagnostik und Beurteilung der technischen Resektabilität**

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen für die Diagnostik des Primärtumors
- Computertomographie des Thorax zur Bestimmung der Größe und Lage des Tumors und des Lymphknotenstatus
- Bronchoskopie und ggf. CT-gesteuerte Punktion mit Probentnahme zur Sicherung der Tumorhistologie

### **3.8. Verwendete Zytostatika**

Die in dieser Studie verwendete Chemotherapie bestand aus einer Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin oder Cisplatin mit Vinorelbine. Falls eine Therapie mit Cisplatin nicht zumutbar war, wurde Carboplatin mit Gemcitabin oder Carboplatin mit Paclitaxel gegeben. Die Anzahl der verabreichten Zyklen variierte zwischen 2 und 6.

### **3.9. Beurteilung des Therapieerfolgs unter induktiver Chemotherapie**

#### **3.9.1. Nach radiologischer Beurteilung**

Der abschließende Therapieerfolg wurde radiologisch über die Vermessung von Tumolvolumen und Tumorausdehnung in Bezug auf die Resektabilität anhand der Computertomographien des Thorax bestimmt. Die Responsebeurteilung zwischen den einzelnen Chemotherapiezyklen erfolgte in Form einer Thoraxübersichtsaufnahme in 2 Ebenen und ggf. CT- Thorax.

Das radiologische Staging umfasst eine komplette Remission („complete response“ CR), partielle Remission („partial response“ PR), keine Remission („no change“ NC), oder als nicht evaluierbar (NE).

#### **3.9.2. Nach pathologischer Beurteilung (Regressiongrad nach Junker et.al. und Müller et.al.)**

Regressiongrading nach induktiver Chemotherapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, erhoben aus kompletten Resektionspräperat. Die Grading umfasst keine oder nur spontane Regression (Grad 1), inkomplette Regression (IIa oder IIb) oder komplette Regression Grad III (siehe Abbildung 5. Anhang).

### **3.10. Operation**

Bei Ansprechen auf die Chemotherapie oder unveränderter Tumorsituation (NC), sowie bei bestehender allgemeiner und funktioneller Operabilität und technischer Resektabilität,

erfolgte in der Regel 3-4 Wochen nach dem letzten Zyklus die Operation. Eine technische Resektabilität war dann gegeben, wenn nach Abschluss der Chemotherapie die Möglichkeit einer kompletten chirurgischen Entfernung des Resttumors fortbestand. Die durchgeführten operativen Verfahren für die beiden Gruppen bestanden aus Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie mit oder ohne Manschettenresektion (von Bronchus und/oder Lungenarterie). Eine funktionelle Operabilität bestand, wenn die präoperative Lungenfunktion (FeV1, VC, paO2, paCO2) keine erhöhten Risiken ergab. Als ein wichtiger Indikator für die präoperative Lungenfunktion wird das FeV1 (forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde einer Ausatmung nach maximaler Inspiration) verwendet. Patienten mit einer prognostischen FeV1 unter 1,2 Liter galten als Risikopatienten. Eine prognostische FeV1 unter 0,8 Liter wurde in der Regel als Inoperabilitätskriterium gewertet.

### **3.10.1. Operationstechnik**

Die Tumorsektion erfolgte über eine axilloanteriore Thorakotomie, inklusive Resektion der den Tumor drainierenden intrapulmonalen und hiliären Lymphknoten sowie systematischer mediastinaler Lymphknotendissektion. Die Resektion des Primärtumors wurde regelrecht durchgeführt. Bei zentralsitzenden Tumoren wurden bronchoplastische Eingriffe durchgeführt. Durch intraoperativ durchgeführte Schnellschnittuntersuchungen wurden die Absetzungsänder von Bronchus, Gefäßen und Nachbarstrukturen überprüft, um so, wenn nötig, eine sofortige Nachresektion zu ermöglichen.

### **3.11. Statistik**

Die deskriptive Statistik wurde für diese Studie mit Hilfe von StatXact9, Cytel, 2010, alle anderen Untersuchungen (explorative Datenanalyse, mathematische Statistik) mit SAS 9.2, SAS Institute, 2010 durchgeführt. Es wurden die postoperative Morbidität, 30-Tage-Letalität sowie die prä- und postoperativen Merkmale für die beiden Gruppen statistisch ausgewertet und miteinander verglichen.

Bei den Longitudinalauswertungen der Daten aller Patienten für die induktive Gruppe wurden Tumorstadium, Therapieansprechen, Eingriffsart und Resektabilität berücksichtigt. Der Beobachtungszeitraum lief in beiden Gruppen bis zum 07.07.2011 als Stichtag.



## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Eingriffsart und Komplikationen bei der induktiven Gruppe**

Die durchgeführten Operationen waren Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie mit systematischer Lymphknotendisektion. Bei 42 Patienten (57,5%) wurde eine Lobektomie, bei 15 Patienten (20,6%) eine Bilobektomie und bei 16 Patienten (21,9%) eine Pneumonektomie durchgeführt (siehe Tab. 9). Dabei war bei 22 Patienten (30,1%) eine Manschettenresektion notwendig (siehe Tab. 11). Die Resektabilität verteilte sich wie folgt: R0-Resektion bei 55 Patienten (75,2%), R1-Resektion bei 16 Patienten (22%) und R2-Resektion bei 2 Patienten (2,8%) (siehe Tab. 10). Die Operationsdauer betrug im Median 2,5 Stunden (Mittelwert 2,7 Stunden) mit einer Reichweite von 2 bis 4,5 Stunden. Der mediane Krankenhausaufenthalt war 14 Tage und der Mittelwert 17,3 Tage (von 7 bis 55 Tage dauernd, die Standardabweichung betrug 9 Tage). Davon wurden die Patienten im Median 4 Tage (Mittelwert 5,7 Tage, Standardabweichung 4,8 Tage) auf der Intensivstation verbracht, bei minimal 2 Tagen und maximal 30 Tagen. Es traten bei 4 Patienten (5,5%) intraoperative Komplikationen und bei 32 Patienten (43,8%) postoperative Komplikationen (siehe Tab. 12) auf. In einem Zeitraum von 30 Tagen verstarb (30-Tage-Letalität) keiner der Patienten in der induktiven Gruppe

Die häufigste intraoperative Komplikation (N=3) in der induktiven Gruppe war erhöhte Blutungsneigung. Bei 2 Patienten war eine intraoperative Bluttransfusion notwendig. Bei einem Patienten trat intraoperativ eine Herzrhythmusstörung auf.

Es trat postoperativ bei 6 Patienten eine vermehrte pleurale Sekretion auf. Bei 5 Patienten entwickelte sich eine Pneumonie. Es trat bei 4 Patienten postoperativ eine respiratorische Partialinsuffizienz auf. Bei 4 Patienten wurde postoperativ eine Recurrensparese beobachtet. Bei 4 Patienten traten postoperativ Herzrhythmusstörungen auf. Bei 3 Patienten entwickelten sich Wundheilungsstörungen. Bei 2 Patienten entwickelte sich eine Bronchusstumpfsuffizienz. Eine respiratorische Globalinsuffizienz trat bei 2 Patienten auf. Bei einem Patienten entwickelte sich postoperativ ein ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom). Es trat bei einem Patienten postoperativ ein Chylothorax auf.

### **4.2. Eingriffsart und Komplikationen bei der Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe wurden auch die drei Operationsarten (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) angewandt. Bei 80 Patienten (64,5%) wurde eine Lobektomie, bei 10 Patienten (8,1%) eine Bilobektomie und bei 34 Patienten (27,4%) eine Pneumon-

ektomie durchgeführt. Es war in der Kontrollgruppe bei 25 Patienten (20,1%) eine Manschettenresektion notwendig (siehe Tab. 11). Die Resektabilität verteilte sich wie folgt: R0 bei 79 Patienten (64%), R1 bei 38 Patienten (30,3%) und R2 bei 7 Patienten (5,7%) (siehe Tab. 10).

Die Operationsdauer betrug in der Kontrollgruppe im Median 2,5 Stunden (Mittelwert 2,5 Stunden) mit einer Reichweite von 2 bis 4 Stunden. Der mediane Krankenhausaufenthalt war 15,5 Tage und der Mittelwert 18,8 Tage (von 7 bis 56 Tage dauernd, die Standardabweichung betrug 9 Tage). Davon wurden die Patienten im Median 3 Tage (Mittelwert 5,5 Tage, Standardabweichung 5,3 Tage) auf der Intensivstation verbracht, bei minimal 2 Tagen und maximal 60 Tagen. Es traten bei 11 Patienten (8,9%) intraoperative Komplikationen und bei 56 Patienten (45,2%) postoperative Komplikationen auf (siehe Tab. 12). In einem Zeitraum von 30 Tagen verstarb (30-Tage-Letalität) ein Patient (0,8%) in der Kontrollgruppe.

Die häufigste intraoperative Komplikation (N=9) in der Kontrollgruppe war erhöhte Blutungsneigung. Bei 5 Patienten war eine intraoperative Bluttransfusion notwendig. Bei 2 Patienten traten intraoperativ Herzrhythmusstörungen auf.

Es traten postoperativ bei 9 Patienten in der Kontrollgruppe Herzrhythmusstörungen und bei 8 Patienten eine Pneumonie auf. Eine vermehrte pleurale Sekretion trat bei 7 Patienten auf. Bei 7 Patienten entwickelte sich eine Bronchusstumpfansuffizienz. Es wurde bei 7 Patienten postoperativ Sekretverhalt beobachtet. Wundheilungsstörungen traten bei 5 Patienten auf. Es entwickelte sich bei 5 Patienten postoperativ eine respiratorische Partialinsuffizienz. Bei 4 Patienten trat postoperativ eine Recurrensparese auf. Eine respiratorische Globalinsuffizienz trat bei 2 Patienten auf. Es traten bei 2 Patienten postoperativ Atelektasen auf.

Folgende Tabellen verdeutlichen die Verteilung der Eingriffsart, Resektabilität und intra- und postoperative Komplikationen beider Gruppen.

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lobektomie</b>	42	57,5	80	64,5
<b>Bilobektomie</b>	15	20,5	10	8,1
<b>Pneumonektomie</b>	16	22	34	27,4
<b>Total</b>	73	100	124	100

Tabelle 9: Verteilung der Eingriffsart, p-wert nicht signifikant

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>R0</b>	55	75,2	79	64,0
<b>R1</b>	16	22,0	38	30,3
<b>R2</b>	2	2,8	7	5,7
<b>Total</b>	73	100	124	100

Tabelle 10: Verteilung der Resektabilität

	<b>Induktive -Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Manschettenresektion</b>	22	30	25	20

Tabelle 11: Verteilung der Manschettenresektion, p-wert nicht signifikant

	<b>Induktive -Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Intraoperative Komplikationen</b>	4	5,5	11	8,8
<b>Postoperative Komplikationen</b>	32	43,8	56	45,2

*Tabelle. 12:* Verteilung der intra- und postoperative Komplikationen, p-wert nicht signifikant

### **4.3. Postoperative Merkmale**

#### **4.3.1. Gruppe mit induktiver Chemotherapie**

Nach erfolgter Operation mussten sich 5 Patienten in der induktiven Gruppe (6,8%) einer Re- Thorakotomie wegen Nachblutung unterziehen. Eine postoperative tumorspezifische Therapie erhielten 35 Patienten (48%), dabei erhielt 1 Patient (1,4%) eine adjuvante Chemotherapie und 35 Patienten (48%) bekamen eine adjuvante Strahlentherapie. Das pathologische Tumorstadium war bei 11 Patienten (15,1%) IA, bei einem Patienten (1,4%) IB, bei 8 Patienten (11%) IIA, bei 8 Patienten (11%) IIB, bei 22 Patienten (30,1%) IIIA und bei 23 Patienten (31,5%) Tumorstadium IIIB. Somit trat es bei 28 Patienten unter induktiver Chemotherapie Tumor downstaging auf (siehe Tab. 13). Das pathologische Lymphknotenstadium nach der induktiven Chemotherapie war bei 22 Patienten (30,1%) pN0, bei 17 Patienten (23,3%) pN1 und bei 34 Patienten (46,6%) pN2 (siehe Tab. 14). Bei 27 Patienten (37%) in der induktiven Gruppe traten im weiteren Verlauf Fernmetastasen auf. 44 Patienten (60,3%) sind bereits bei der Auswertung verstorben. Die mediane Beobachtungs-/Überlebenszeit (einschließlich der Verstorbenen) beträgt 24,2 Monate (im Mittel 28,5 Monate) mit einer Reichweite von 1,9 bis 77,7 Monaten.

#### **4.3.2. Gruppe ohne induktive Chemotherapie (Kontrollgruppe)**

Einer Re-Thorakotomie nach erfolgter Operation mussten sich 10 Patienten (8,1%) wegen Nachblutung unterziehen. Eine postoperative Strahlentherapie wurde bei allen Patienten durchgeführt und 14 Patienten (11,3%) erhielten eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie. Das pathologische Tumorstadium war bei einem Patienten (0,8%) IIA, bei 87 Patienten IIIA (70,2%), und bei 36 Patienten (29%) war das Tumorstadium IIIB (siehe Tab. 13). Das pathologische Lymphknotenstadium war bei einem Patienten (0,8%) pN0,

bei 2 Patienten (1,6%) pN1 und bei 121 Patienten (97,6%) pN2 (siehe Tab. 14). Es traten bei 51 Patienten (41,1%) im weiteren Verlauf Fernmetastasen auf. 78 Patienten (62,9%) sind in der Kontrollgruppe bereits bei der Auswertung verstorben. Die mediane Beobachtungs-/Überlebenszeit (einschließlich der Verstorbenen) in der Kontrollgruppe beträgt 20,9 Monate (im Mittel 27,3 Monate) mit einer Reichweite von 1,7 bis 87,7 Monaten.

Folgende Tabellen verdeutlichen das pathologische Tumor- und Lymphknotenstadium (nach pathologischer Untersuchung des Resektates) in beiden Gruppen.

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Stadium IA</b>	11	15	-	-
<b>Stadium IB</b>	1	1,4	-	-
<b>Stadium IIA</b>	8	11	1	0,8
<b>Stadium IIB</b>	8	11	-	-
<b>Stadium IIIA</b>	22	30,1	87	70,2
<b>Stadium IIIB</b>	23	31,5	36	29
<b>Summe</b>	73	100	124	100

Tabelle 13: Pathologisches Tumorstadium

<b>Induktive-Gruppe</b>			<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>pN0</b>	22	30,1	1	0,8
<b>pN1</b>	17	23,3	2	1,6
<b>pN2</b>	34	46,6	121	97,6
<b>Summe</b>	73	100	124	100

Tabelle 14: Pathologisches Lymphknotenstadium, p-wert nicht signifikant

Folgende Tabelle verdeutlicht die Verteilung der präoperativen radiologischen und postoperativen pathologischen Lymphknotenstadien der induktiven Gruppe.

	<b>Induktive Gruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>cN0</b>	2	2,7
<b>pN0</b>	22	30,1
<b>cN1</b>	10	13,7
<b>pN1</b>	17	23,3
<b>cN2</b>	53	72,6
<b>pN2</b>	34	46,6
<b>cN3</b>	8	11
<b>pN3</b>	0	0

Tabelle 15: Vergleich des präoperativen radiologische (cN) und postoperativen pathologische (pN) Lymphknotenstadiums der induktiven Gruppe

#### **4.4. Vergleich der Krankenhaus- und Intensivverweildauer beider Gruppen**

Der mediane Krankenhausaufenthalt lag bei der induktiven Gruppe bei 14 Tage und in der Kontrollgruppe bei 15,5 Tage. Somit zeigte die Krankenhausverweildauer in beiden Gruppen ( $p=0,37588$ ) keinen signifikanten Unterschied.

Der mediane Aufenthalt auf der Intensivstation lag bei der induktiven Gruppe bei 4 Tage und in der Kontrollgruppe bei 3 Tage und zeigte ebenso keinen großen Unterschied in den beiden Gruppen.

#### **4.5. Responderate unter der induktiven Chemotherapie**

##### **4.5.1. Responderate nach radiologischer Beurteilung**

Die Ansprechrate nach radiologischer Beurteilung unter induktiven Chemotherapie erfolgte in dieser Studie nach RECIST- Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) und liegt bei 89% ( $N=65$ ), wobei bei 5 Patienten (7%) nach induktiver Chemotherapie eine komplette Remission und bei 60 Patienten (82%) eine partielle Remission auftraten. Bei 8 Patienten (11%) wurde radiologisch keine Remission beobachtet (siehe Tab. 16).

	<b>Komplette Remission (CR)</b>	<b>Partielle Remission (PR)</b>	<b>Keine Remission (NC; no change)</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	5	60	8	73
<b>%</b>	7	82	11	100

Tabelle 16: Verteilung der Therapieerfolge nach radiologischer Beurteilung

#### **4.5.2. Responserate nach pathologischer Beurteilung nach Junker und Müller**

Die Ansprechrare auf die Chemotherapie wurde für diese Studie nach pathologischer Beurteilung nach Junker und Müller ausgewertet. Bei 9 Patienten (12,3%) traten Regressiongrad 1, bei 39 Patienten (53,4%) Grad IIa, bei 21 Patienten (28,8%) Grad IIb und bei 4 Patienten (5,5%) Grad III auf (siehe Tab. 17).

	<b>Grad 1</b>	<b>Grad IIa</b>	<b>Grad IIb</b>	<b>Grad III</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	9	39	21	4	73
<b>%</b>	12,3	53,4	28,8	5,5	100

*Tabelle 17:* Verteilung der Therapieerfolge nach histologischer Beurteilung nach Junker und Müller

#### **4.6. Überlebensdaten**

Der Beobachtungszeitraum lief in beiden Gruppe bis zum 07.07.2011 als Stichtag. In der induktiven Gruppe verstarben 44 Patienten und in der Kontrollgruppe 78 Patienten bis zum Stichtag (siehe Tab. 18).

<b>Sichtgruppe</b>	<b>Summe (N)</b>	<b>Verstorben (N)</b>	<b>Überlebt (N)</b>	<b>Überlebt (%)</b>
<b>Induktive Gruppe</b>	73	44	29	39,73
<b>Kontrollgruppe</b>	124	78	46	37,10
<b>Total</b>	197	122	75	38,07

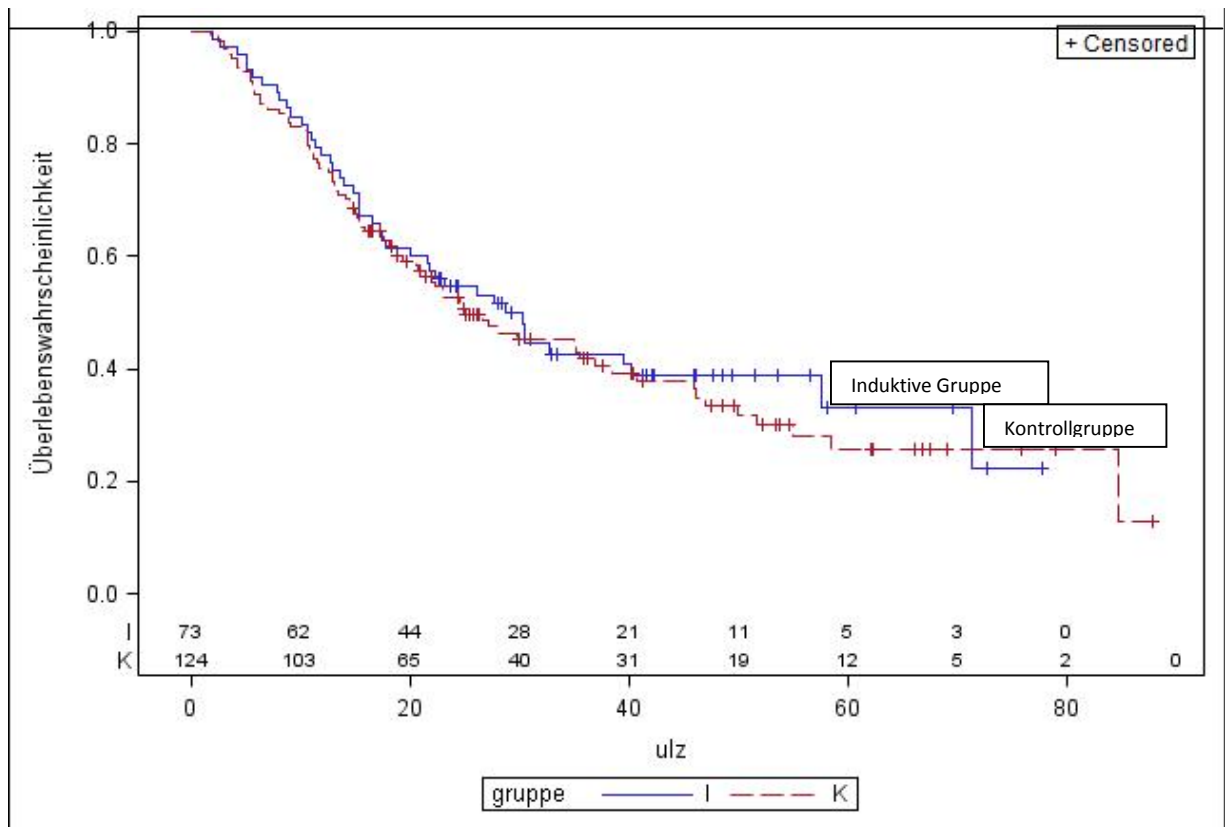
*Tabelle 18:* Übersicht der gestorbenen und überlebenden Patientenanzahl, p-wert nicht signifikant



Für die Gruppe mit induktiver Chemotherapie ergibt die Kaplan-Meier Statistik ein medianes Überleben von 28,6 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 19,9 bis 57,6 Monaten (Brookmeier). Für die Kontrollgruppe ergibt die Kaplan-Meier Statistik einen Median von 24,9 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 19,3 bis 36,9 Monaten (Brookmeier). Die beiden Gruppen zusammengefasst haben einen Median von 27,1 Monaten in der Kaplan-Meier-Statistik mit einem 95%-Konfidenzintervall von 21,8 bis 35,5 Monaten. Wie die stark überschneidenden Konfidenzintervalle andeuten, gibt es keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Subpopulation mit Induktionstherapie. Der log-rank Test hat einen p-wert von 0,621.

Die geschätzten 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate (nach Kaplan-Meier-Statistik) lag jeweils für die Patienten der induktiven Gruppe bei 78%, 42,75% und 33,3% und in der Kontrollgruppe bei 75,8%, 41,8% und 25,9%. Für alle Patienten zusammengefasst lagen diese bei 76,6%, 42% und 28,4% (siehe Abbildung 1 und Tab. 19).

Die folgenden Kurven und Tabellen verdeutlichen die Überlebensdaten beiden Gruppen.



*Abbildung 1:* Kaplan-Meier Überlebenskurven für Gesamtkollektive (I=Induktive-Gruppe  
K=Kontrollgruppe)

**Induktive Gruppe** (N=73, 37%)

**Kontrollgruppe** (N=124, 63%)

**Gesamtkollektive** (N=197, 100)

**p= 0,621**

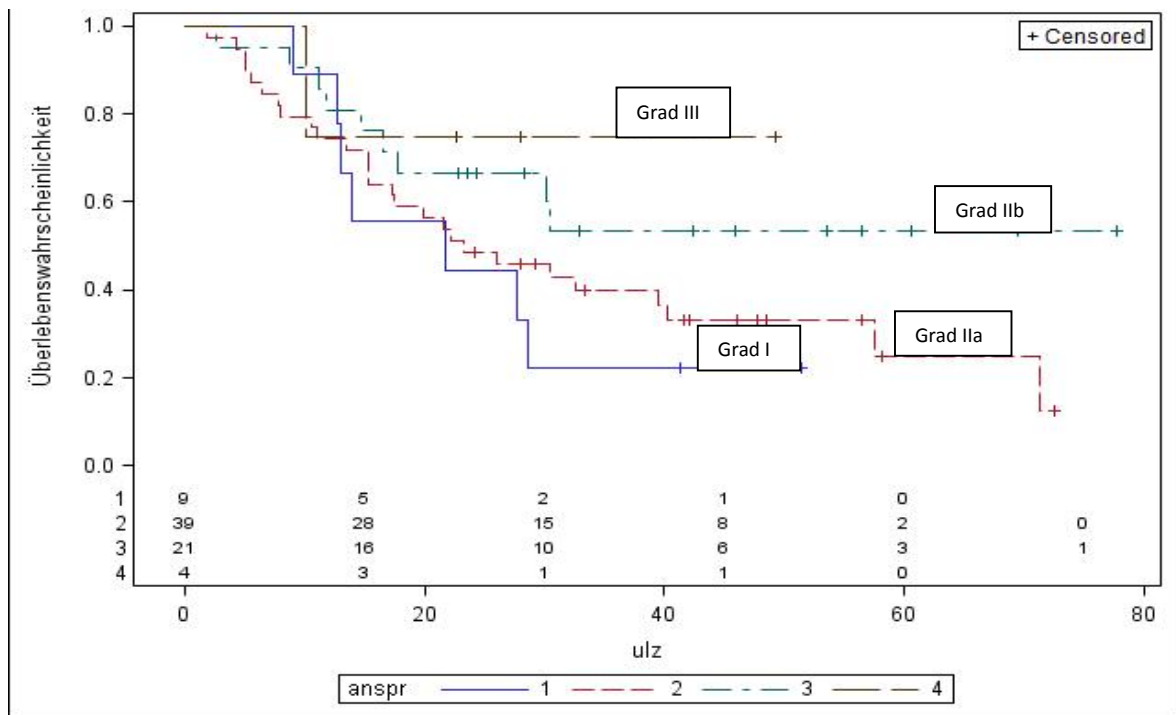
	<b>Induktive-Gruppe N = 73</b>		<b>Kontrollgruppe N = 124</b>		<b>Gesamt N = 197</b>
<b>Überlebensschätzung</b>	%	95% - KI	%	95% - KI	%
<b>1-Jahres-Überleben</b>	78,1	[68,59 - 87,5]	75,8	[68,26 - 83,3]	76,65
<b>3-Jahres-Überleben</b>	42,7	[30,83 - 54,6]	41,8	[32,45 - 51,1]	42,09
<b>5-Jahres-Überleben</b>	33,3	[18,92 - 47,7]	25,8	[15,89 - 35,8]	28,36

*Tabelle 19:* 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensschätzer (Produktgrenzen der Kaplan-Meier-Statistik)

#### **4.6.1. Überlebensraten nach Regression-Grad**

Der log-rank-Test bezüglich des Gesamtüberlebens nach Ansprechen auf die induktive Chemotherapie hatte einen p-Wert von 0,2357 und zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil nach Ansprechrage. In der Überlebensanalyse mit dem Cox-Modell konnte jedoch der Ansprechrage mit einem p-wert vom 0,0437 als ein möglicher Einflussfaktor identifiziert werden. Damit ist die Ansprechrage als ein möglicher prognostischer Faktor für den Überlebensvorteil anzusehen (siehe Abbildung 2 und Tab. 20).

Die folgenden Kurven und Tabelle verdeutlichen die Überlebensdaten nach Regression-Grad.



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier Plot stratifiziert nach Ansprechrate unter der induktiven Chemotherapie (1 = Regression-Grad 1, 2 = Regression-Grad IIa, 3 = Regression-Grad IIb, 4 = Regression-Grad III).

**Grad 1:** (N=9, 12,3 %)

**Grad IIa:** (N=39, 53,4%)

**Grad IIb:** (N=21, 28,8%)

**Grad III:** (N=4, 5,5%)

**Gesamtkollektive:** (N=73, 100%)

**p= 0,2357**

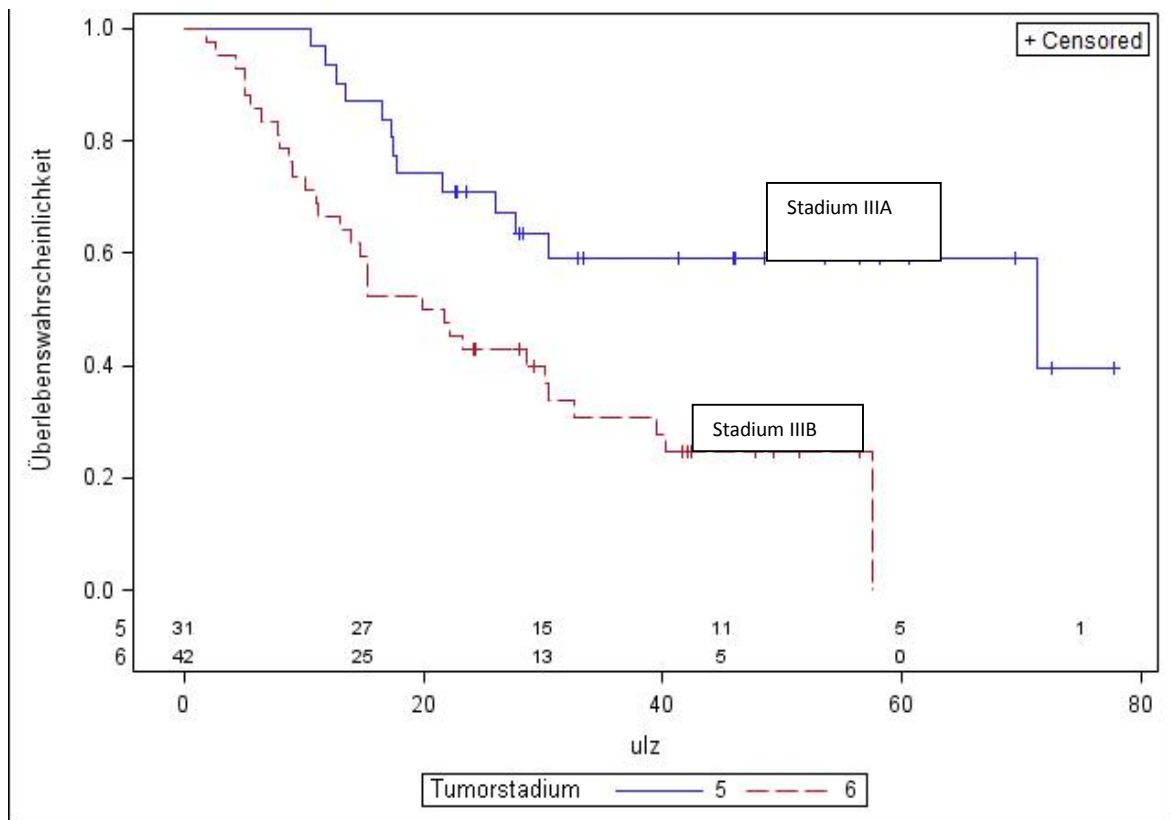
Patienten mit induktiver Chemotherapie				
Ansprechen	Gestorbene		Überlebende	
	N	%	N	%
Regression Grad 1	7	16%	2	7%
Regression Grad II a	27	61%	12	41%
Regression Grad II b	9	20%	12	41%
Regression Grad III	1	2%	3	10%
Summe	44	100%	29	100%

*Tabelle 20:* Überlebensdaten nach Regression-Grad, p-wert nicht signifikant

#### **4.6.2. Überlebensraten nach prätherapeutischen radiologischen Tumorstadien für die induktive Gruppe**

31 Patienten (42,49%) in der induktiven Gruppe zeigten prätherapeutisch ein radiologisches Tumorstadium IIIA und 42 Patienten (57,6%) ein Stadium IIIB. Es wurden für diese Studie medianes Überleben und 1-, 3 und 5-Jahres Überlebensraten für das Stadium IIIA und IIIB ausgewertet. Das mediane Überleben lag bei Stadium IIIA bei 71,2 Monaten und bei Stadium IIIB bei 19,9 Monaten. Die absoluten 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten lagen jeweils im Stadium IIIA bei 94%, 39% und 16% und im Stadium IIIB bei 67%, 24% und 0%. Die geschätzten 1-, 3 und 5-Jahres Überlebensraten lagen jeweils im Stadium IIIA bei 93,55%, 59,26% und 39,5% und im Stadium IIIB bei 66,67%, 30,77% und 0%. Somit zeigte unsere Studie für das Stadium IIIA einen statistisch signifikanten ( $p=0,002$ ) Überlebensvorteil gegenüber dem Stadium IIIB (siehe Abbildung 3 und Tab. 21 und 22).

Folgende Kurve und Tabellen verdeutlichen die Überlebensdaten nach Tumorstadien IIIA und IIIB.



*Abbildung 3:* Kaplan-Meier-Statistik für das Überleben in der Patientengruppe mit induktiver Chemotherapie, stratifiziert nach Tumorstadien IIIA und IIIB.

**Stadium IIIA** (N=31, 42,5%)

**Stadium IIIB:** (N=42, 57,5%)

**Gesamtkollektiv:** (N=73, 100)

**p=0,002**

**Medianes Überleben (Kaplan-Meier-Schätzungen):**

**Für Tumorstadium IIIA:** 71,2 Monate mit 95%-Konfidenzintervall [27,6-71,2] nach Brookmeier

**Für Tumorstadium IIIB:** 19,9 Monate mit 95%-Konfidenzintervall [12,9-30,4] nach Brookmeier

	<b>Absolute Überlebensrate für die Induktive-Gruppe</b>				
	<b>Stadium IIIA N = 31</b>		<b>Stadium IIIB N = 42</b>		<b>Gesamt N = 73</b>
<b>Überlebensraten</b>		<b>%</b>		<b>%</b>	<b>%</b>
<b>1-Jahres-Rate</b>	29/31	94%	28/42	67	57/73 78%
<b>3-Jahres-Rate</b>	12/31	39%	10/42	24%	22/73 30%
<b>5-Jahres-Rate</b>	5/31	16%	0/42	0%	5/73 7%

Tabelle 21: Absolute 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten nach prätherapeutischen radiologischen Tumorstadien

	<b>Überlebensschätzung für die Induktive-Gruppe</b>				
	<b>Stadium IIIA N = 31</b>		<b>Stadium IIIB N = 42</b>	<b>Gesamt N = 73</b>	
<b>Überlebensschätzung</b>	<b>%</b>	<b>95% - KI</b>	<b>%</b>	<b>95% - KI</b>	<b>%</b>
<b>1-Jahres-Überleben</b>	93,55	[84,91 - 100]	66,67	[52,42 - 80,92]	78,08
<b>3-Jahres-Überleben</b>	59,26	[41,21 - 77,31]	30,77	[16,05 - 45,49]	42,75
<b>5-Jahres-Überleben</b>	39,51	[5,68 - 73,34]	0	[0 - 0]	33,31

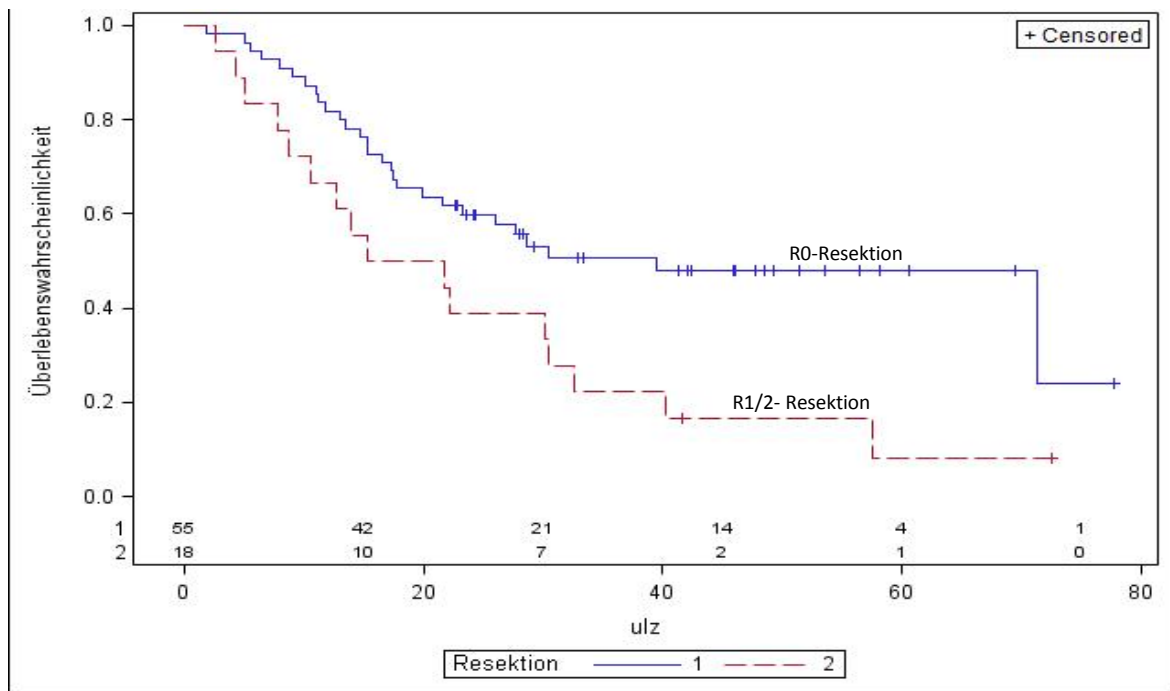
Tabelle 22: 1-, 3- und 5-Jahres- Überlebensschätzung für Stadium IIIA und IIIB

#### **4.6.3. Überlebensraten nach Resektabilität**

Es wurden für diese Studie Medianes Überleben und 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten für R0-resezierte und R1/2-resezierte Patienten ausgewertet. Die mediane Überlebensrate lag bei R0-resezierten Patienten bei 39,4 Monaten und bei R1/2-resezierteren bei 15,3 Monaten. Das mediane Überleben zeigte somit einen deutlich signifikanten ( $p=0,015$ ) Überlebensvorteil für die R0-resezierten Patienten gegenüber R1/2-resezierten Patienten. Die 1-,3- und 5-Jahres Überlebensraten zeigten ebenso einen deutlichen Überlebensvorteil für die R0-resezierten Patienten. Die absoluten 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten lagen in der R0-Gruppe jeweils bei 82%, 33% und 7% und in der R1/2-Gruppe bei 67%, 22% und 6%. Die geschätzten 1-, 3 und 5 -Jahres-Überlebensraten lagen jeweils in der R0-Gruppe bei 81,8%, 50,6% und 23,9% und in der R1/2-Gruppe bei 66,6%, 22,2% und 8,3 (siehe Abbildung 4 und Tab. 23 und 24).



Folgende Kurven und Tabellen verdeutlichen die Überlebensdaten nach R0 und R1/2-Resektion.



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Statistik für das Überleben in der Patientengruppe mit induktiver Behandlung, stratifiziert nach Resektabilität (Gruppe 1 umfasst R0 und Gruppe 2 R1/R2 Resektionen).

**R0-Gruppe** (N=55, 75,4%)

**R1/2-Gruppe:** (N=18, 24,6%)

**Gesamtkollektiv:** (N=73, 100%)

**p=0,015**

**Medianes Überleben nach Resektabilität (R0-Resektion gegen R1/2-Resektion) (Kaplan-Meier-Schätzungen):**

**Für R0-Resektion:** 39,4 Monate mit 95%-Konfidenzintervall [21,5-71,2\*] nach Brookmeier

**Für R1/R2-Resektion:** 15,3 Monate mit 95%-Konfidenzintervall [10,6-30,4] nach Brookmeier

**p-wert=0,015.**

	Induktive-Gruppe					
	R0-Resektion N = 55		R1/2-Resektion N = 18		Gesamt N = 73	Gesamt N = 73
Überlebensraten		%		%		%
1-Jahres-Rate	45/55	82%	12/18	67%	57/73	78%
3-Jahres-Rate	18/55	33%	4/18	22%	22/73	30%
5-Jahres-Rate	4/55	7%	1/18	6%	5/73	7%

Tabelle 23: Absolute Überlebensraten nach Resektabilität (R0-Resektion gegen R1/2-Resektion)

	Induktive -Gruppe					
	R0-Resektion N = 55		R1/2-Resektion N = 18		Gesamt N = 73	
Überlebensschätzung	%	95% - KI	%	95% - KI	%	95%-KI
1-Jahres-Überleben	81,8	[71, - 92,0]	66,6	[44,8- 88,45]	78	[68,5 87,57]
3-Jahres-Überleben	50,6	[36,8- 64,48]	22,2	[3,01- 41,43]	42,7	[30,- 54,67]
5-Jahres-Überleben	23,9	[0 - 57,81]	8,33	[0 - 22,74]	33,3	[18,9- 47,7]

Tabelle 24: 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensschätzung nach Resektabilität (R0-Resektion gegen R1/2-Resektion)

#### **4.6.4. Überlebensraten nach Eingriffsart für die induktive Gruppe**

Statistisch ließ sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten nach Eingriffsart (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) feststellen (siehe Tab. 25). Bei den Patienten mit induktiver Therapie lautete der p-Wert im exakten Fisher-Test 0,0915.

<b>Patienten mit induktiver Chemotherapie</b>				
<b>Eingriffsart</b>	<b>Verstorbene</b>		<b>Überlebende</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lobektomie</b>	28	64%	14	48%
<b>Bilobektomie</b>	6	14%	9	31%
<b>Pneumonektomie</b>	10	23%	6	21%
<b>Summe</b>	44	100%	29	100%

Tabelle 25: Überlebensraten nach Eingriffsart

In der Kontrollgruppe ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Einfluss der Operationsart auf das Überleben feststellen (siehe Tab. 26). In der Kontrollgruppe lautete der p-Wert im exakten Fisher-Test 0,2450.

<b>Kontrollgruppe</b>				
<b>Eingriffsart</b>	<b>Verstorbene</b>		<b>Überlebende</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lobektomie</b>	46	59%	34	74%
<b>Bilobektomie</b>	7	9%	3	7%
<b>Pneumonektomie</b>	25	32%	9	20%
<b>Summe</b>	78	100%	46	100%

Tabelle 26: Überlebensraten nach Eingriffsart

#### **4.6.5. Vergleich der Überlebensraten der beiden Gruppen**

In der Gruppe der Patienten mit induktiver Chemotherapie sind 44 Patienten (60,3%) und in der Kontrollgruppe 78 Patienten (62,9%) verstorben. Statistisch gesehen ergab sich daraus kein signifikanter Unterschied ( $p=0,7136$ ).

#### **4.6.6. Überlebensraten nach intraoperativen Komplikationen für die induktive Gruppe**

Einen statistisch signifikanten Zusammenhang bei der Überlebensrate zwischen dem Auftreten und Nichtauftreten von intraoperativen Komplikationen in der Gruppe mit induktiver Therapie gab es nicht (siehe Tab. 27). Der p-wert des exakten Fisher Tests war größer als 0,99.

Induktive-Gruppe				
Intraoperative Komplikationen	Verstorbene		Überlebende	
	N	%	N	%
Ja	2	5%	2	7%
Nein	42	95%	27	93%
Summe	44	100%	29	100%

Tabelle 27: Überlebensraten nach intraoperativer Komplikationen

#### **4.6.7. Überlebensraten nach postoperativen Komplikationen für die induktive Gruppe**

Einen statistisch signifikanten Zusammenhang bei der Überlebensrate zwischen dem Auftreten und Nichtauftreten von postoperativen Komplikationen in der Gruppe mit induktiver Chemotherapie gab es nicht (siehe Tab. 28). Der p-Wert des exakten Fisher Tests war gleich 0,2326

Induktive-Gruppe				
Postoperative Komplikationen	Verstorbene		Überlebende	
	N	%	N	%
Ja	22	50%	10	34%
Nein	22	50%	19	66%
Summe	44	100%	29	100%

Tabelle 28: Überlebensraten nach postoperativen Komplikationen

#### **4.6.8. Überlebensraten nach intraoperativen Komplikationen für die Kontrollgruppe**

Einen statistisch signifikanten Zusammenhang bei der Überlebensrate zwischen dem Auftreten und Nichtauftreten von intraoperativen Komplikationen in der Kontrollgruppe gab es nicht (siehe Tab. 29). Der p-Wert des exakten Fisher Tests war größer als 0,99.

<b>Kontrollgruppe</b>				
<b>Intraoperative-Komplikationen</b>	<b>Verstorbene</b>		<b>Überlebende</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ja</b>	3	4%	2	4%
<b>Nein</b>	75	96%	44	96%
<b>Summe</b>	78	100%	46	100%

*Tabelle 29:* Überlebensraten nach intraoperativer Komplikationen

#### **4.6.9. Überlebensraten nach postoperativen Komplikationen für die Kontrollgruppe**

Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang bei der Überlebensrate zwischen dem Auftreten und Nichtauftreten von postoperativen Komplikationen in der Kontrollgruppe. Der p-Wert des exakten Fisher Tests war 0,0400 (siehe Tab. 30).

Nur in der Kontrollgruppe bei den postoperativen Komplikationen gibt es einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben.

<b>Kontrollgruppe</b>				
<b>Postoperative Komplikationen</b>	<b>Verstorbene</b>		<b>Überlebende</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ja</b>	41	53%	15	33%
<b>Nein</b>	37	47%	31	67%
<b>Summe</b>	78	100%	46	100%

Tabelle 30: Überlebensraten nach postoperativen Komplikationen

#### **4.7. Das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf**

In der induktiven Gruppe traten bei 27 Patienten (37%) und in der Kontrollgruppe bei 51 Patienten (41%) im Verlauf Fernmetastasen auf. Statistisch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Verteilungen hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen ( $p=0,565$ ). Bei 11 Patienten (15%) traten in der induktiven Gruppe Fernmetastasen in mehreren Organen auf. Bei 15 Patienten in der induktiven Gruppe traten Hirnmetastasen, bei 8 Patienten Lungenmetastasen, bei 6 Patienten Lebermetastasen und bei 4 Patienten Knochenmetastasen auf.

Bei 26 Patienten (21%) in der Kontrollgruppe waren mehrere Organe befallen. Bei 26 Patienten traten Hirnmetastasen, bei 18 Patienten Lungenmetastasen, bei 11 Patienten Knochenmetastasen, bei 9 Patienten Lebermetastasen, bei 8 Patienten Nebennierenmetastasen und bei 5 Patienten Lymphknotenmetastasen auf (siehe Tab. 31).

	<b>Induktive-Gruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Fernmetastasen</b>	27	37	51	41
<b>Befall mehrerer Organe</b>	11	15	26	21
<b>Hirnmetastasen</b>	15	20,5	26	21
<b>Lungenmetastasen</b>	8	10,9	18	14,5
<b>Lebermetastasen</b>	6	8,2	9	7,2
<b>Knochenmetastasen</b>	4	6,8	11	8,8
<b>Nebennierenmetastasen</b>	3	4,1	8	6,4
<b>Lymphknotenmetastasen</b>	2	2,7	5	4

Tabelle 31: Verteilung des Auftretens von Fernmetastasen im Verlauf, p-wert nicht signifikant

Bei den postoperativen Merkmalen zeigte sich das Auftreten von Fernmetastasen (p-wert <0,0001) als einziger Einflussfaktor und könnte als entscheidender prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nach erfolgter Operation angesehen werden.



## **5. Diskussion**

### **5.1. Prognose bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III**

Trotz der Fortschritte der modernen Medizin hat das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom im Stadium III leider eine sehr schlechte Prognose. Es muss allerdings erwähnt werden, dass wie bei anderen Tumorerkrankungen auch für das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom der wesentliche und entscheidende Prognosefaktor das präoperative Tumorstadium ist. Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom ist im frühen Tumorstadium meist symptomarm und wird deshalb häufig erst spät diagnostiziert. Die kurative Operabilität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt nur 30%. Ca. 40% der Patienten zeigen bei Erstdiagnose einen mediastinalen Lymphknotenbefall, und bei 30% liegen extrathorakale Metastasen vor (123).

Nichtbehandelte Bronchialkarzinome haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0,01 bis 1,5% mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 2 bis 10,6 Monaten (105). Die 5-Jahres-Überlebensrate der behandelten Bronchialkarzinome ist vom Tumorstadium abhängig und beträgt für alle Patienten ca. 10-13%. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt für das Stadium IA 75-80%, für Stadium IB und IIA 55-60%, für IIB 35-40%, für Stadium IIIA (T3N1M0) 35-40%, Stadium IIIA (T1-3N2M0) 15%, für Stadium IIIB 5% und für das Stadium IV weniger als 1% (103). Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium IIIA nach radikaler Resektion beträgt 25% bzw. 23% (pT3 N1 M0 bzw. pT1-3 N2 M0). Die für das Stadium IIIB (T4 jedes N M0 bzw. jedes T N3 M0) gefundenen 5-Jahres-Überlebensraten liegen nur bei 7% bzw. 3%. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium IV beträgt jedoch nur noch 1%, wobei den jeweiligen Kategorien naturgemäß ein klinisches Staging zu Grunde lag (76).

Die Studie von E. Hata bestätigt ebenfalls, dass die Prognose stark vom Tumorstadium abhängig ist und lag die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I mit 79,6% deutlich höher als im Stadium II (57%). Im Stadium IIIA lag diese nur bei 25,9% (50).

### **5.2. Auftreten von Fernmetastasen und lokales Tumorrezidiv im Verlauf**

Die Problematik beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom nach Therapie besteht im hohen Risiko von lokalen Tumorrezidiven und in der Fernmetastasierung. Der größere Teil von Patienten (65 bis 70%) mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom entwickelt nach operativer Tumoresektion Fernmetastasen (51). Wenn

nach primärer chirurgischer Tumorbehandlung besonders in den Tumorstadien I und II neue Tumormanifestationen auftreten, so geschieht dies in 70% der Fälle in Form von Fernmetastasierung. Das lokale Tumorrezidiv spielt hier keine ausgeprägte Rolle (33, 57). Im Stadium IIIA manifestiert sich ein erneutes Tumoraufreten nach initialer Behandlung in 50% lokoregionär und in 75% als Fernmetastasierung (32).

### **5.3. Bedeutung des Lymphknotenbefalls bei der Prognose**

Der Lymphknotenbefall ist ein entscheidender Faktor in der Prognose beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Es wurde in mehreren Studien signifikant nachgewiesen, dass die Patienten mit Lymphknotenstatus N0 und N1 eine bessere Überlebensrate haben als die mit weiteren befallenen Lymphknotenstationen (N2 und N3) (46, 96). Die Untersuchung von Martini bestätigte dieses auch. In dieser Studie betrug die 5-Jahres Überlebensrate nach radikaler Resektion in der N0-Situation 47% und bei N1 nur 34%. Bei N2 Lymphknotenbefall lag diese nur noch bei 9% (72).

Als häufigste Ursache für die schlechte Prognose bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom werden die lymphogene Metastasierung sowie die Entstehung von Mikrometastasen, die im Verlauf zur Fernmetastasierung führt, angegeben. Eine Studie, die im National Cancer Center Hospital Tokio durchgeführt wurde, belegt, dass das Bronchialkarzinom mit 78,4% die höchste lymphogene Metastasierungstendenz zeigt, gefolgt vom Rektumkarzinom mit 78% (78). Etwa 40% aller Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits einen Befall mediastinaler Lymphknoten, wobei obere mediastinale Lymphknoten am häufigsten betroffen sind.

Verschiedene Studien haben den bedeutenden Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und Überlebensrate verdeutlicht.

In einer Studie von E. Hata und Mitarbeitern wurde eine signifikant bessere 3-Jahres-Überlebensrate von 93,8% bei N0-Stadium gegenüber 74 % bei N1-Stadium nachgewiesen. Bei N2-Stadium lag dieser Wert bei 66,7% und bei N3 nur noch bei 34,3% (50).

Eine Studie von Naruke und Mitarbeiter (79) verdeutlicht ebenfalls die Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Lymphknotenbefall und Überlebenswahrscheinlichkeit. Unabhängig von der Größe des Primärtumors berichten sie über 5 Jahres-Überlebensraten zwischen 50 und 60% bei N0-Stadium, 37% bei N1-Stadium und nur noch 13% bei N2-

Stadium. In einer in Japan durchgeführten Untersuchung konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass für single level N2-Tumorbefall eine bessere Prognose im Vergleich zur multiplen N2-Situation besteht (99).

In einer Studie von Wang im Jahr 2002 wurde statistisch signifikant nachgewiesen, dass die Patienten, bei denen eine N0 oder N1-Situation bestand, eine höhere Überlebensrate hatten als die Patienten mit einer N2-Situation. Die 3-Jahres Überlebensrate nach der kompletten Resektion beträgt in der N0-Gruppe 51,4%, in der N1-Gruppe 30,4% und in der N2-Gruppe nur noch 17,3% (122).

Die 5-Jahres -Überlebensrate nach radikaler Resektion betrug nach Schinkel für den Status N0 38%, für N1 30% mit ausschließlich intrapulmonalem Befall 39%, bei hiliärem Befall aber nur 21%. Innerhalb des N2- Kollektivs betrug die 5-Jahresüberlebenszeit lediglich 15% (102).

Einige andere Studien bestätigten diese Ergebnisse. Im Stadium I betrug bei diesen Studien die 5-Jahresüberlebensrate bei T1N0 (Stadium IA) 70-80%, bei T2N0 (Stadium IB) 50-60%. Im Stadium II fand sich ein 5-Jahres-Überleben von maximal 40-45% (75, 92). 70% der Rezidive bei radikal operierten Patienten treten in Form von Fernmetastasen auf (109). Selbst im Stadium I starben 30-40% der Patienten nach vorausgegangener R0-Resektion am Tumorrezidiv (57).

Ichinose berichtete über eine 5-Jahresüberlebensrate von 43% bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IIIA (N2-single level). Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei den Patienten mit IIIA (N2- multipel level) lediglich bei 17% (56).

Die Besonderheit des Tumorstadiums III liegt in der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der N-Subgruppen mit deutlichen prognostischen Unterschieden. Die N2-Situation beschreibt sowohl einen einzigen mikroskopisch befallenen Lymphknoten, der meistens erst zum Zeitpunkt der chirurgischen Resektion diagnostiziert wird und entspricht somit klinisch einem N0/N1 Status als auch dem Tumorbefall multipler, miteinander verbackener Lymphknoten (sog. bulky disease). Diese wichtige Tatsache muss in der Interpretation aller bisherigen Studien mit induktiver Chemotherapie berücksichtigt werden, da unterschiedliche Ergebnisse je nach Zusammensetzung der Subgruppen primär zu erwarten sind. Zwischen diesen beiden Extremen im Lymphknotenstatus finden sich weitere mehr oder weniger fortgeschrittene N-Situationen wie Befall eines Lymphknotens oder intrakapsulärer Befall mehrerer

Lymphknoten einer Gruppe oder Beteiligung verschiedener Lymphknotenstationen oder auch die extrakapsuläre Ausdehnung.

## **5.4. Die Therapieoption des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III**

### **5.4.1. Chirurgische Therapie**

Die chirurgische Therapie im Stadium III mit kurativer Zielsetzung setzt voraus, dass eine komplette Tumoresektion mit ausreichenden Sicherheitsabsänden im Gesunden technisch möglich ist. Bei bestehender technischer und funktioneller Operabilität wird die Thorakotomie mit Standardresektion durchgeführt. Die Standardresektionsverfahren sind die Lobektomie, die Lobektomie mit bronchoplastischer/angioplastischer Erweiterung, die Bilobektomie oder die Pneumonektomie. Zusätzlich wird eine systematische Lymphadenektomie (komplette intrapulmonale, hiläre und mediastinale Lymphknotenentfernung) durchgeführt. Obligat sind intraoperative Schnellschnittuntersuchungen der Absetzungsränder und Nachbarstrukturen, um gegebenenfalls eine sofortige Nachresektion durchführen zu können.

Die Lobektomie ist das geeignete Verfahren bei Tumoren, deren Ausbreitung auf das Parenchym eines Lungenlappens beschränkt ist. Eine Bilobektomie umfasst die Resektion des rechten Oberlappens und Mittellappens (obere Bilobektomie) oder des rechten Unterlappens und Mittellappens (untere Bilobektomie). Eine Pneumonektomie ist bei zentralem Tumorsitz indiziert, wenn durch eine Lobektomie oder Bilobektomie auch unter Einschluss bronchoplastischer Erweiterungen keine komplette Resektion erzielt werden kann. Bei einer Bronchoplastik werden Anteile der sich aufzweigenden Bronchien herausgeschnitten. Dies kann keilartig (Keilexzision) oder manschettenartig (Manschettenresektion) erfolgen. Diese Resektionen werden als parenchymsparende Verfahren eingesetzt und sollten, wann immer möglich, durchgeführt werden. Andere parenchymsparende Resektionsmöglichkeiten, wie die Keilresektion gehen mit einer erhöhten Lokalrezidivrate von 15%, verglichen mit 5% bei einer Lobektomie, einher (43).

### **5.4.2. Strahlentherapie**

Bei funktioneller Inoperabilität im Tumorstadium IIIA und im Tumorstadium IIIB ergibt sich bisher nach allgemeiner Auffassung die Indikation zur Strahlentherapie. Hierbei werden über 6 bis 8 Wochen Gesamtdosen von 60-70 Gy (Einzelfraktion 1,8 - 2 Gy) appliziert (26). Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG Leistungsstatus: 0 - 1)

wird heute eine kombinierte Chemoradiotherapie empfohlen, da für diese Kombination längere Überlebensraten nachgewiesen sind (27, 60, 98, 100). In Phase II Studien mit simultaner Anwendung von Chemo - und Radiotherapie im Stadium IIIA und IIIB wurden Remissionsraten von über 80%, mediane Überlebenszeiten zwischen 13 und 19 Monaten sowie 2-Jahresüberlebensraten von 24 bis 54% erreicht (3, 19, 65).

Als unbedingte Voraussetzung für eine definitive, potenziell kurative mediastinale Strahlentherapie gelten ein guter Leistungsindex der Patienten den ECOG- Graden 0 oder 1 entsprechend sowie eine adäquate Lungenfunktion. Der Tumor muss auf den Thorax beschränkt sein. Die Radiotherapie wird primär als Behandlungsmodalität in den Tumorstadien I und II mit potenzieller kurativer Intention eingesetzt, wenn die Operation vom Patienten abgelehnt wird oder eine kardiorespiratorische Instabilität oder andere Kontraindikationen gegen eine Operation vorliegen. Patienten mit einem malignem Pleuraerguss oder Fernmetastasen sind keine Kandidaten für eine potenziell kurative mediastinale Strahlentherapie (7, 21).

### **5.4.3. Chemotherapie**

Die alleinige Chemotherapie wird bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium, die nicht operabel sind und für eine Strahlentherapie nicht sinnvoll erscheint, wie bei Pleurakarzinose oder supraklavikulärer Lymphknotenbefall durchgeführt. Es wird meistens eine platinhaltige Kombinationstherapie durchgeführt. Die Zielsetzung dieser Therapie sind eine Reduzierung der tumorbedingten Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

### **5.5. Multimodale Therapiekonzepte**

Zur Verbesserung der schlechten Prognose beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III werden seit 1960 multimodale Behandlungskonzepte durchgeführt. In den letzten Jahrzehnten wurden mehrere kombinierte multimodale Therapiekonzepte entwickelt und die Wirksamkeit klinisch getestet. Zu diesen Konzepten gehören adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie, adjuvante und neoadjuvante Radiotherapie und kombinierte Radio-Chemotherapie. Konzepte mit der Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie können unterschiedliche Ziele verfolgt werden. Hauptziel ist die Senkung lokoregionärer Rezidive sowie eine Reduktion der Fernmetastasierungsrate. Ein optimales Zusammenspiel der beiden Therapiemodalitäten wäre jedoch, wenn nicht nur beide Therapieformen für sich alleine wirkten, sondern sich sogar gegenseitig in ihrer Wirkung verstärkten. Diese Wirkungsverstärkung lässt sich strahlenbiologisch erklären

und wird im klinischen Sprachgebrauch mit dem Wort Strahlensensibilisierung angesprochen.

### **5.5.1. Induktive Chemotherapie**

In den 80er Jahren wurden erste Phase II Studien mit cisplatinhaltigen Chemotherapeutika durchgeführt. In diesen Studien der ersten Generation wurde nur selten ein chirurgisches Staging durchgeführt und die Heterogenität der Patienten durch vorhandene Stadiensubgruppen wenig beachtet. Das Studiendesign war mit variabler Anwendung von zusätzlicher induktiver Radiotherapie und postoperativer Radiotherapie uneinheitlich. Insgesamt wurden jedoch die Sicherheit des Konzeptes bewiesen und eine Verbesserung der Überlebensdaten gezeigt (22, 28, 31, 108).

Die Phase II Studien der zweiten Generation waren zeitlich in den 90er Jahren angesiedelt. Eine Mediastinoskopie (MESK) wurde zur Sicherung des Lymphknotenstatus (N-Stadium) durchgeführt. Es erfolgte eine klare Trennung zwischen präoperativer Chemotherapie und ihrer Kombination mit Radiotherapie. Die Vergleichbarkeit der Daten blieb immer noch schwierig, da weiterhin sehr unterschiedliche Tumorbulk-Situationen behandelt wurden. Die Dokumentation der Radiotherapie (Zeitpunkt, Dauer, Dosis) war ungenügend. Das Ansprechen auf Chemotherapie rangierte zwischen 46 - 78%, die pathologische komplette Remission kam in 0-11% vor. Die Resektionsraten lagen zwischen 51 - 68%. Die durch Chemotherapie bedingten Mortalitätsraten waren hauptsächlich pulmonal oder kardiopulmonal bedingt und lagen bei 0,8%, in einem Fall sogar bei 17% (32, 73, 113).

In den 90er Jahren wurden die ersten Phase III Studien durchgeführt. Es existieren 2 wichtige randomisierte Studien, in denen zwischen alleiniger Operation und Operation nach induktiver Chemotherapie unterschieden wird (94, 95). Die beiden größeren Studien zeigen einen Überlebensvorteil für die induktiv chemotherapierten Gruppen. Eine weitere kleine Studie ist bei geringer Patientenzahl weniger aussagekräftig (87). In der Studie von Pass ergibt sich zumindest ein Trend zugunsten der multimodal behandelten Gruppe.

In der Studie von Rafael Rosell konnte signifikant bewiesen werden, dass die induktive Chemotherapie und anschließende Operation die Überlebenswahrscheinlichkeit bei NSCLC im Stadium III signifikant verbessert. Mit der induktiven Chemotherapie betrug die mittlere Überlebensrate 26 Monate, ohne sie nur acht Monate ( $p < 0,001$ ). Die 3-Jahres-Überlebensrate für induktiv behandelte Patienten lag bei 30% und für die Kontrollgruppe bei 0%.

Die Studie von Roth zeigte ebenso signifikante Überlebensvorteile für die Patienten in der induktiven Gruppe. Es wurden 60 Patienten in potentiell resektablem Stadium IIIA in diese Studie eingeschlossen. 28 Patienten erhielten 6 Zyklen einer induktiven Chemotherapie und wurden anschließend operiert. 32 Patienten wurden primär ohne Chemotherapie operiert. Die mittlere Überlebensdauer lag in der induktiven Gruppe bei 64 Monaten, in der Kontrollgruppe bei nur 8 Monaten, die 3- Jahres-Überlebensrate betrug 56 bzw. 15% (95).

Trotz der großen Überlebensvorteile für die induktive Gruppe gerieten beide Studien in die Kritik. In der Rosell-Studie wurden die mit nur 30 Patienten in jedem Arm zu kleine Patientenzahl und das Vorliegen eines inhomogenen Patientengutes kritisiert. Es wurde ein chirurgisches Staging nicht routinemäßig durchgeführt. Auch wurden unterschiedliche N-Stadien nicht in unterschiedlichen Subgruppen eingeteilt. In der Studie von Roth irritierte die längere mittlere Überlebenszeit von 64 Monaten bei induktiv chemotherapierten und anschließend operierten Patienten trotz einer normalen Remissionrate von 35%. Wie bei Rosell war das chirurgische Staging nicht bei allen Patienten durchgeführt worden. Die niedrigen Patientenzahlen wirkten ebenso nachteilig. Trotz dieser Kritikpunkte blieben bei diesen Studien doch wichtige Daten, welche multimodale Therapiekonzepte unterstützten und weitere Bestätigungsstudien förderten.

Zwei weitere, kleinere, randomisierte Studien aus den Jahren 1997/1998 von Elias und Sheperd zeigten aber nur geringe Vorteile für die induktive Chemotherapie. Bei der Studie von Elias erhielten beide Studienarme nach operativer Tumorresektion anschließend Radiotherapie; in einem war die induktive Chemotherapie vorgeschaltet worden. Es ergab sich hier eine Verminderung der mittleren Überlebensrate in der induktiven Gruppe. Bei der Studie von Shepherd wurde jedoch nur alleinige Radiotherapie gegen induktive Chemotherapie und anschließende Operation randomisiert und für die induktiv chemotherapierten Patienten ergab sich ein nur geringer Vorteil im mittleren Überleben (18,7/16,2 Monate) bei gleichem 2-Jahresüberleben (32, 106).

In den 1999 publizierten französischen Phase-III-Studien wurden Patienten mit Tumorstadium I, II und III nach induktiver Chemotherapie operiert bzw. eine Operation als alleinige Maßnahme durchgeführt. In der Studie wurde statisch signifikant nachgewiesen, dass die induktive Chemotherapie die Fernmetastasierungsrate deutlich verminderte. Die Lokalrezidivrate war aber in beiden Armen identisch (24).

Eine japanische Phase-II-Studie bestätigte auch die Vorteile der induktiven Chemotherapie. In dieser Studie wurden 21 Patienten im Stadium I-IIIa nach der induktiven Chemotherapie operiert. Die mediane Überlebensrate betrug 61,9 Monate (40). Adelstein und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 1999 die Überlebensraten in beiden Tumorstadien (Stadium IIIa und IIIB) nach induktiver Chemotherapie und bestätigten die Vorteile für das Stadium IIIa. Die 4- Jahres- Überlebensrate betrug für das Stadium IIIa 26% und für IIIB 11% (1).

Die in vielen Studien gezeigten Vorteile der induktiven Chemotherapie sind jedoch eingeschränkt durch:

- Die Heterogenität der Patientenkollektive im Stadium III bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom mit den unterschiedlichen Subgruppen.
- Mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse vieler Studien durch fehlende Differenzierung der Subgruppen und durch unterschiedliche diagnostische Sensitivität.
- Ergebnisse vorliegender Studien mit unterschiedlichen Therapieansätzen (Verschiedene Kombinationen der Chemotherapie/Operation/Radiotherapie, sowie innerhalb jeder Modalität uneinheitliche Praktiken (Verwendung unterschiedlicher Chemotherapieregime /Radiotherapien).

Es liegt keine definitive Studie vor, die den Einsatz induktiver Chemotherapie als Standardbehandlung im Stadium III vor der Operation vorbehaltlos unterstützt.

### **5.5.2. Wirkungsweise der Zytostatika**

Die bei der Chemotherapie eingesetzten Medikamente hemmen die Vermehrung und das Wachstum der Tumorzellen. Die meisten Zytostatika greifen die Zellen in den Phasen der Zellteilung an. Die Tumorzellen unterscheiden sich von gesunden Körperzellen durch die häufige und unkontrollierte Zellteilung. Auf diesem Unterschied in der Zellteilung beruht die Wirksamkeit der Chemotherapie auf Tumorerkrankung.

Die Wirkung von platinhaltigem Zytostatikum beruht auf einer Hemmung der DNA-Replikation durch Querverknüpfungen zweier benachbarter Guanin-Basen eines DNA-Strangs. So wird die Struktur der DNA gestört und dadurch funktionsunfähig. Der Zellstoffwechsel kommt zum Erliegen und die Zelle leitet die Apoptose ein. Die Aufnahme von platinhaltigem Zytostatikum ins Gewebe findet durch passive Diffusion und eventuell



auch durch aktiven Transport statt. Innerhalb von 5 Tagen wird ca. die Hälfte des Platins überwiegend als Metaboliten über die Niere durch glomeruläre Filtration eliminiert.

Die zytostatische Wirkung von Taxane beruht auf einer Bindung an das Tubulin während der Mitose und fördert die Polymerisation. Dadurch wird die Mitose gestört und die Zellteilung verhindert. Die Wirkung von Gemcitabin beruht darauf, dass statt des menschlichen Nukleosids Cytidin der Wirkstoff des Gemcitabin (Gemcitabintriphosphat) in die DNA eingebaut wird. Dadurch wird die DNA -Synthese unterbrochen und es kommt zum Zelltod.

### **5.5.3. Nebenwirkungen der Zytostatika**

Die Zytostatika schädigen auch die gesunden Körperzellen. Betroffen sind vor allem solche Zellen, die von Natur aus eine höhere Teilungsaktivität haben wie Knochenmark, Magen-Darmschleimhaut und Haarwurzeln. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Fieber, Infekt und Probleme der Blutgerinnung sowie Blutbildungsstörungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Cisplatin sind Nephro- und Ototoxizität sowie Übelkeit und Erbrechen. Demgegenüber stehen bei Carboplatin Störungen der Blutbildung mit Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie als häufigste Nebenwirkungen im Vordergrund. Die Hauptnebenwirkungen von Paclitaxel sind Knochenmarkssuppression und periphere Polyneuropathien sowie Überempfindlichkeitsreaktion und kardiovaskuläre Komplikationen (83). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Gemcitabin gehören Übelkeit und Erbrechen sowie Erhöhung der Transaminasen, Blutbildungsstörungen und Dyspnoe (67).

### **5.5.4. Die Vorteile der induktiven Chemotherapie**

Das Tumor Downstaging nach der induktiven Therapie erlaubt häufiger eine radikale Resektion. Die nachgewiesenen Remissionsraten liegen zwischen 30 und 70% (47). Die Akzeptanz durch die Patienten und die Compliance sind besser im Vergleich zu adjuvanter Chemotherapie. Die Rekrutierung von Patienten nach kurativer Tumorresektion zur Durchführung einer adjuvanten toxischen Therapie ist häufig schwerer möglich. Es wird vermutet, dass das Risiko einer mikroskopischen Ausschwemmung von malignen Zellen während der Operation durch die Manipulation am Tumor durch induktive Chemotherapie reduziert wird. Die Anflutung der Chemotherapeutika kann durch Veränderungen des regionalen Blutflusses im postoperativen Narbengewebe nicht negativ beeinflusst werden

(45, 113). Der möglichst frühe Einsatz der induktiven Chemotherapie ist sinnvoll, weil die Therapie gegen Mikrometastasen wirksam ist (89). Anhand eines mathematischen Modells wird beschrieben, dass die Chemotherapie einen Subklon der Zellzahl  $< 10^6$  vernichten kann (116). Die Toleranz der Chemotherapie ist in der präoperativen Phase besser. Durch Verkaufskontrolle der Tumorgröße besteht die Möglichkeit der Therapiekontrolle.

#### **5.5.5. Die Nachteile der induktiven Chemotherapie**

Das Belassen des Primärtumors während mehrerer Wochen vor der Resektion erhöht das Risiko einer Progredienz der Erkrankung und der Fernmetastasenbildung. Bei Tumorprogress unter der Therapie kann dieses zur Inoperabilität führen. Durch die Chemotoxizität kann sich der Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern, so dass die Operation gefährdet wird. Die induktive Chemotherapie führt häufig zu schweren lokalen, entzündlichen Veränderungen, die das Präparieren von Schichten deutlich erschweren kann. Die schwierigen Operationsbedingungen nach der induktiven Chemotherapie mit zum Teil ungenauerer Einschätzungsmöglichkeit des operativen Situs können in einer begrenzten Resektion unter der Annahme einer kompletten Resektion resultieren (45, 113).

#### **5.6. Überblick über die Schwierigkeiten der Therapieentscheidung im Stadium III**

- Die Heterogenität des Tumorstadium III mit unterschiedlichen Subgruppen.
- Die mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei vielen Studien durch fehlende Differenzierung der Subgruppen und durch unterschiedliche diagnostische Sensitivität.
- Die Ergebnisse vorliegender Studien mit unterschiedlichen Therapieansätzen: Verschiedene Kombinationen der Therapiemodalitäten (Chemotherapie/Operation-/Radiotherapie) sowie innerhalb jeder Modalität uneinheitliche Praktiken (Verwendung unterschiedlicher Zytostatika).

## **5.7. Diskussion eigener Ergebnisse**

### **5.7.1. Tumorhistologie**

In der induktiven Gruppe hatten Plattenepithelkarzinome mit 51% (N=37) den größten Anteil gefolgt von Adenokarzinome mit 37% (N=27). In der Kontrollgruppe hatten Adenokarzinome mit 44% (N=55) den größten Anteil gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 40% (N=49). Eine nennenswerte Rolle spielten noch großzellige Karzinome mit einem Anteil von 12% in der induktiven Gruppe und 16% in der Kontrollgruppe. Somit zeigte unsere Studie eine mit der Literatur vergleichbare Verteilung der Tumorhistologie.

### **5.7.2. Verwendete Zytostatika**

In früherer Zeit wurde die Kombination von Cisplatin, Ifosfamid, und Etoposid als Standardkombination für die induktive Chemotherapie eingesetzt. Mittlerweile ist mit den Taxanen und Gemcitabine eine Reihe von neuen, sehr effektiven Zytostatika mit weniger Toxizität klinisch verfügbar. Seitdem wurden diese modernen Zytostatika in der induktiven Chemotherapie eingeführt. Sämtliche Patienten wurden in unserer Studie mit platinhaltiger Kombinations-Chemotherapie induktiv behandelt. Von 73 Patienten wurden 40 Patienten mit Cisplatin und Gemcitabine und 13 Patienten mit Carboplatin und Gemcitabine behandelt. Bei 11 Patienten erfolgte die Therapie mit Cisplatin und Vinorelbine. Eine Kombination von Carboplatin und Etoposid wurde bei 5 Patienten verabreicht. Bei 4 Patienten erfolgte die induktive Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel. Es wurden somit in unserer Studie die in der Literatur empfohlenen effektivsten Zytostatika in Kombinationstherapie für die induktive Chemotherapie verwendet. Allerdings ist auch hier eine relative Inhomogenität der Therapie festzustellen.

### **5.7.3 Therapieansprechrare unter der induktiven Chemotherapie**

#### **5.7.3.1 Nach radiologischer Beurteilung**

Es wurde für diese Studie das Therapieansprechen und damit der Erfolg der induktiven Chemotherapie bei allen 73 Patienten radiologisch erfasst. Die radiologische Auswertung erfolgte über den Vergleich der prä- und posttherapeutischen Tumorgröße anhand der Computertomographie des Thorax nach RECIST- Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours). Die gesamte radiologische Remissionsrate lag in dieser Studie mit 89 % im hohen Bereich. Die Verwendung von modernen wirkungsvollen Zytostatika in Kombinationstherapie könnte dafür verantwortlich sein. Bei 60 Patienten (82%) trat eine partielle Remission auf, bei 5 Patienten (7%) eine komplette Remission und bei 8 Patienten

(11%) trat radiologisch keine Remission auf. Es muss allerdings erwähnt werden, dass sich bei 7 Patienten (8,75%) eine Tumorprogression unter der induktiven Therapie entwickelt und dadurch eine anschließende Operation nicht möglich war.

#### **5.7.3.2 Nach pathologischer Beurteilung**

In unserer Studie lagen die Remissionsrate nach histologischer Kriterien (Regressiongrad nach Junker und Müller) bei 88% (N=64), wobei 60 Patienten Regression Grad II (39 Patienten zeigten Grad IIa und 21 Patienten IIb) und 4 Patienten Regression Grad III zeigten. 4 Patienten zeigten keine Regression (Regression Grad 1). Tumor downstaging wird allgemein als die Herunterstufung des Tumorstadiums durch die induktive Therapie bezeichnet. Es wurde in dieser Studie bei 28 Patienten (38,4%) ein Tumor downstaging festgestellt.

Die in der Literatur beschriebenen Remissionsraten nach cisplatinhaltiger Chemotherapie lagen bei 50-60%. In einigen ab 1995 durchgeführten Studien waren jedoch Remissionsraten von zum Teil über 60% oder sogar im Einzelfall über 80% (23) beschrieben worden. In der im Jahr 2000 durchgeführten EORTC Studie, in der eine Kombinationstherapie mit Gemcitabine/Cisplatin verwendet wurde, lag eine Remissionsrate von 72,2% mit 3 kompletten und 30 partiellen Remissionen vor (125). In den Studien der zweiten Generation lagen die Remissionsraten fast regelmäßig zwischen 60 und 70%, im Einzelfall sogar bei 74% (17). Die Remissionsrate nach der induktiven Chemotherapie mit Cisplatin und Mitomycin betrug 65% (80).

Allerdings muss hierbei erwähnt werden, dass die radiologische Einschätzung der Remissionsrate fehlerhaft sein kann. Die radiologische Einschätzung der Remission stimmt oftmals nicht mit dem pathologisch erhaltenen Befund überein, auch im Sinne von falsch tumorpositiven radiologischen Beurteilungen (69).

#### **5.7.4 Eingriffsart**

73 Patienten wurden nach der induktiven Chemotherapie operiert. Bei 42 Patienten (57,5%) wurde eine Lobektomie und bei 15 Patienten (20,6%) eine Bilobektomie durchgeführt. Zur radikalen Tumorresektion waren zum Teil auch ausgedehnte Eingriffe in Form von Pneumonektomien erforderlich (21,9 %, N=16). Bei 22 Patienten wurde eine bronchoplastische und/oder gefäßplastische Rekonstruktion (Manschettenresektion) durchgeführt. 75,2% der Patienten (N=55) wurden R0 reseziert, 22% (N=16) wurden R1 reseziert und 2,8 % der Patienten (N=2) wurden R2 reseziert. Als Resektion bezeichnet

man die komplette oder teilweise Entfernung eines Organs oder Gewebeabschnitts durch eine Operation. Die Resektion von Tumoren lässt sich unterteilen in R0, R1 oder R2 (siehe Abbildung 6. Anhang)

In der Kontrollgruppe wurden bei 80 Patienten (64,5%) eine Lobektomie, bei 10 Patienten (8,1%) eine Bilobektomie und bei 34 Patienten (27,4%) eine Pneumonektomie durchgeführt. Bei 25 Patienten (20,1%) wurde eine bronchoplastische Rekonstruktion (Manschettenresektion) durchgeführt. 64% der Patienten (N=79) wurden R0 reseziert, 30,3% (N=38) wurden R1 reseziert und 5,7 % der Patienten (N=7) wurden R2 reseziert.

Es zeigte sich in der induktiven Gruppe ein deutlich höherer Prozentsatz an R0-Resektionen und ein geringer Anteil an R1- und R2- Resektionen. Somit wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die induktive Chemotherapie eine bessere radikale Resektionsrate ermöglichen kann.

In einer Reihe älterer Studien fanden sich nach Vorbehandlung mit induktiver Chemotherapie in der Literatur sehr unterschiedliche prozentuale Anteile an R0-Resektionen mit einer Variationsbreite von 13%- 90%, der Mittelwert lag bei 64% (16, 73, 88, 110). Mehrere Untersuchungen ergaben mit unserer Studie vergleichbare Ergebnisse mit R0- Resektionsraten von 82% (32). Bei Ginsberg lag diese bei 84% (44).

Im Vergleich zu den in unserem Haus ohne induktive Chemotherapie operierten Patienten, konnte nach induktiver Chemotherapie eine erhöhte Patientenzahl radikal operiert werden. Somit stimmen unsere Ergebnisse weitgehend mit in der Literatur beschriebenen radikalen Resektionsraten nach Induktionschemotherapie überein.

### **5.7.5 Intraoperative Komplikationen**

In dieser Studie wurden die intraoperativen Komplikationen in den beiden Gruppen ausgewertet und miteinander verglichen. Es waren in der induktiven Gruppe bei 4 Patienten (5,5 %) intraoperative Komplikationen aufgetreten, in der Kontrollgruppe bei 11 Patienten (8,8%). Bei 3 Patienten in der induktiven Gruppe wurde eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei 2 Patienten war intraoperativ eine Bluttransfusion notwendig. In der Kontrollgruppe traten bei 9 Patienten starke intraoperative Blutungsneigungen auf und bei 5 Patienten war eine intraoperative Bluttransfusion nötig. Es traten in der induktiven Gruppe bei einem Patienten und in der Kontrollgruppe bei 2 Patienten intraoperative Herzrhythmusstörungen auf. In einer vergleichbaren Untersuchung betrug der prozentuale Anteil der transfusionspflichtigen Patienten in der induktiv

behandelten Gruppe 9,2%, in der Kontrollgruppe 25% (107). Die Patientenzahl in dieser Studie war mit 34 deutlich weniger als in unserer Studie. Unsere Studie zeigte somit keine erhöhten intraoperativen Komplikationen in der induktiven Gruppe.

#### **5.7.6 Postoperative Morbidität und 30-Tage-Letalität**

Es wurde in einigen Studien festgestellt, dass die induktive Chemotherapie die postoperative Morbidität und Mortalität signifikant erhöht (13, 25, 38). Fowler berichtete über eine Mortalität von 23% und eine Morbidität von 62%.

Eine andere Studie von Siegenthaler wies nach, dass die induktive Chemotherapie die Morbidität und Mortalität im Vergleich zu der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht. In dieser Studie wurden 259 Patienten primär operiert und 76 Patienten erhielten präoperativ eine induktive Chemotherapie. Bei Wundheilungsstörungen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die postoperative Mortalität bei dieser Studie betrug für die Induktivgruppe 1,3%, für die Kontrollgruppe 5%. Die postoperative Morbidität lag bei der induktiven Gruppe bei 44,7% und in der Kontrollgruppe bei 51%. (107).

Es wurden in unserer Studie die postoperative Morbidität und Mortalität in beiden Gruppen ausgewertet und miteinander verglichen. Es zeigte sich keine erhöhte postoperative Mortalität und Morbidität für die induktiv therapierten Patienten. Mit 43,8% (N=32) war die postoperative Morbidität im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht. In der Kontrollgruppe lag diese bei 45,2% (N=56). Zu den postoperativ schwerwiegendsten Morbiditäten gehörten Pneumonie, vermehrte pleurale Sekretion, Bronchusstumpfsuffizienz, respiratorische Partialinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Wundheilungsstörungen. In dieser Studie verstarb kein Patient in der induktiven Gruppe in einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation. In der Kontrollgruppe verstarb ein Patient (0,8%) in einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation.

Die postoperativen Wundheilungsstörungen nach induktiver Chemotherapie waren in dieser Studie mit 4,1% im Vergleich zu den Literaturdaten (107) mit 5,3%, nicht erhöht.

Eine im Jahr 2001 publizierte Studie von Novoa und Mitarbeitern bestätigt, dass die induktive Chemotherapie die postoperative Morbidität und Mortalität nicht erhöht. In dieser Studie wurden 42 Patienten nach Chemotherapie operiert und die postoperative Morbidität und Mortalität mit der in der Kontrollgruppe verglichen. In der induktiven Gruppe gab es keine Mortalität, die Morbidität betrug 26,2%. Es wurde ebenso in der

Kontrollgruppe keine Mortalität beobachtet, aber die Morbidität lag mit 42,9% deutlich höher als in der induktiven Gruppe (82).

Diese Studie zeigte ebenso, dass die induktive Chemotherapie die postoperative Morbidität und Mortalität nicht erhöht.

### **5.7.7 Die Operationsdauer, Krankenhausverweildauer und Verweildauer auf der Intensivstation**

Es wurde in dieser Studie die postoperativen Verweildauern auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauern für die beiden Gruppen ausgewertet und miteinander verglichen. Es zeigte sich in beiden Gruppen kein großer Unterschied. Die mediane Intensivverweildauer lag bei der induktiven Gruppe bei 4 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 3 Tagen. Der mediane Krankenhausaufenthalt lag in der induktiven Gruppe bei 14 Tagen und in der Kontrollgruppe bei 15,5 Tagen. Die Operationsdauer als Ausdruck des Schwierigkeitsgrades betrug im Median in der induktiven Gruppe 2,7 Stunden und in der Kontrollgruppe 2,5 Stunden und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen.

### **5.7.8 Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf**

Für diese Studie wurde das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf für beide Gruppen ausgewertet und miteinander verglichen. Bei den Patienten mit induktiver Therapie traten bei 27 Patienten (37%) im Verlauf Fernmetastasen auf, in der Kontrollgruppe bei 51 Patienten (41%). Bei 11 Patienten (15%) in der induktiven Gruppe traten Metastasen in mehreren Organen auf, in der Kontrollgruppe bei 26 Patienten (21%) und zeigte somit einen Vorteil für die induktive Chemotherapie. Bei den postoperativen Merkmalen blieben die Fernmetastasen ( $p < 0,0001$ ) als Einflussfaktor übrig und können als entscheidender prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nach erfolgter Operation angesehen werden, was auch sehr nahe liegend ist.

In der induktiven Gruppe waren die Hirnmetastasen mit 15 Fällen die häufigsten Fernmetastasen gefolgt von Lungenmetastasen mit 8 Fällen, Lebermetastasen mit 6 Fällen. Ebenso waren in der Kontrollgruppe mit 26 Fällen die Hirnmetastasen die häufigsten, gefolgt von Lungenmetastasen mit 18 Fällen, Knochenmetastasen mit 11 Fällen und Lebermetastasen mit 9 Fällen. In beiden Gruppen war das Gehirn wie erwartet somit der Ort der häufigsten Fernmetastasierung.

Die hohe Rate der zerebralen Metastasen bei unseren Patienten, die multimodal therapiert wurden, ist bemerkenswert. Sie bestätigt Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen und führt zu einem Problem, welches in der Vergangenheit eher vernachlässigt worden ist und nunmehr aber auch therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen sollte.

Im Folgenden wird die Problematik der Hirnmetastasierung beim Bronchialkarzinom, insbesondere im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, diskutiert.

Das Bronchialkarzinom ist der Tumor, der am häufigsten ins Gehirn metastasiert (74). 40 bis 60% aller Hirnmetastasen liegt als Primärtumor ein Bronchialkarzinom zugrunde. Im Frühstadium des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms erweist sich auch nach multimodaler Therapie das Gehirn als der bevorzugte Ort einer rekurrenden Tumormanifestation. Hirnmetastasen sind für ein Drittel aller Rezidive verantwortlich (2, 17, 29, 64). In den Tumorstadien I-II wird eine postoperative Fernmetastasenrate von 50% und dabei eine primäre Hirnmetastasierung von 20% beschrieben (85). Eine andere Untersuchung zur Häufigkeit von Hirnmetastasen nach reseziertem Stadium I bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ergab bei einer anteilig am Rezidiv vorliegenden Fernmetastasierungsrate von 65-75% das Gehirn als häufigsten Ort extrathorakaler Metastasen (33). Albain berichtete im Jahr 1995 über einen absoluten Anteil an Hirnmetastasen von 21% bei einer Gesamtrezidivrate von 52% bei 126 operierten Patienten im Stadium IIIA und IIIB. Der Anteil der Hirnmetastasen an der extrathorakalen Rezidivmanifestation betrug hier 65% (2). Eine französische Untersuchung zeigte bei operierten Patienten mit N2- Situation eine Hirnmetastasierung in 40 - 50% der Fälle (5). Sowohl bei radikal als auch bei nicht radikal operierten Patienten war das Hirn der häufigste Ort der Metastasierung; 12% (6/50) bzw. 23% (10/44). Aufgrund der hohen Hirnmetastasierungsrate entschloss sich das Essener Zentrum 18 Monate nach Beginn der Studie, zusätzlich eine prophylaktische Schädelhirnbestrahlung ins Behandlungskonzept zu integrieren. Es ergab sich dadurch eine drastische Reduktion der Häufigkeit des Auftreten von Hirnmetastasen, jedoch kein Überlebensvorteil für diese Patienten (29).

Diese Daten bestätigen die hohe Inzidenz der zerebralen Metastasierung bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Es lässt sich eine postoperative Rezidiventwicklung erkennen, die mit 50 - 75% den Hauptanteil der Fernmetastasierung darstellt. Mit längerer Überlebenszeit nach aggressiven Behandlungen steigt das Risiko, ein zerebrales Spätrezidiv zu entwickeln (49). Mit zunehmender Anwendung der



multimodalen Therapiekonzepte zeichnet sich daher ein wichtiger Problemkomplex ab, für den bis heute noch keine allgemeingültigen abgesicherten Vorgehensweisen existieren.

Eine prophylaktische Schädelhirnbestrahlung bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen wird nur in wenigen Fällen durchgeführt. In 3 randomisierten Studien wurde eine prophylaktische Schädelhirnbestrahlung eingesetzt (20, 97, 117). In allen diesen Studien fand sich ein reduziertes Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen, jedoch kein Vorteil für die Überlebenszeit. Die Bestrahlungsdosis betrug in einer Studie 20 Gy (Cox), in den beiden anderen Studien 30 Gy.

Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wurde beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom nicht routinemäßig eingesetzt, weil bisher nur wenige Studien existieren, in denen die Fernmetastasierung detailliert dokumentiert wurde. Die Häufigkeit des cerebralen, besonders des isolierten cerebralen Rezidivs wurde unterschätzt. Ein Überlebensvorteil für diese Therapie wurde bis heute nicht nachgewiesen.

### **5.7.9 Die Langzeitüberlebensraten**

#### **5.7.9.1 Vergleich der Langzeitüberlebensraten insgesamt für beide Gruppen**

Bei der Auswertung dieser Studie waren von den 73 Patienten 44 (60,3%) in der induktiven Gruppe verstorben. Das mediane Überleben beträgt für die Induktivgruppe 28,6 Monate. In der Kontrollgruppe waren von den 124 Patienten 78 verstorben. Das mediane Überleben beträgt für die Kontrollgruppe 24,9 Monate.

Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate (nach Kaplan-Meier-Statistik) lagen jeweils für die Patienten der induktiven Gruppe bei 78%, 42,75% und 33,3% und in der Kontrollgruppe bei 75,8%, 41,8% und 25,9%. Unsere Studie zeigte somit mit und auch ohne induktive Chemotherapie im Literaturvergleich ein gutes Ergebnis für die operierten Patienten im Stadium III.

Es muss allerdings noch erwähnt werden, dass die Mehrzahl der Patienten (57,6%, N=42) in der induktiven Gruppe ein prätherapeutisches Tumorstadium IIIB aufweist und 20 Patienten (27%) wegen initial bestehender technischer und/oder funktioneller Inoperabilität induktiv chemotherapiert und anschließend operiert werden konnte. Trotz überwiegendem Stadium IIIB im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate sowie das mediane Überleben einen deutlichen Überlebensvorteil für die induktive Gruppe. Somit stimmen unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen aktuellen Studien überein.

Die von Andre und Mitarbeitern im Jahr 2000 durchgeführte Studie bestätigte auch den Vorteil der induktiven Chemotherapie. In dieser Studie wurde signifikant nachgewiesen, dass für die Patienten im Stadium III mit klinischem N2- Status (cN2) nach induktiver Chemotherapie und anschließender Operation eine höhere Überlebensrate besteht. Die 5 Jahres- Überlebensrate lag mit 18% in der induktiven Gruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (6).

Einige weitere Untersuchungen bestätigten ebenfalls die Vorteile der induktiven Chemotherapie. In einer Phase II Studie betrug die 1-Jahresüberlebensrate bei induktiv behandelten Patienten mit N2- Stadium nach der kompletten Resektion 69%, der Median lag bei 18,9 Monaten (125). Die von Voltolini und Kollegen im Jahr 2001 in Italien erhobene Studie bewies, dass die induktive Chemotherapie und anschließender Operation die Überlebensrate signifikant verbessert. In der Studie wurden 36 Patienten mit 3 Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie induktiv behandelt, aber nur diejenigen Patienten, welche eine Remission erreichten, wurden operiert (N=25, 75%). Die 3- Jahres- Überlebensrate lag mit 30%, verglichen mit der, der nicht operierten Patienten (20%), deutlich höher. Auch die mediane Überlebensrate lag mit 24 Monaten signifikant höher als bei der Gruppe der nicht operierten Patienten mit 8 Monaten (120).

#### **5.7.9.2 Vergleich der Langzeitüberlebensraten gezielt nach Tumorstadien IIIA und IIIB für die induktive Gruppe**

Es wurden für diese Studie das mediane Überleben und die 1-,3- und 5-Jahres Überlebensraten für die Stadien IIIA und IIIB ausgewertet und zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für das Stadium IIIA. Das mediane Überleben lag im Stadium IIIA bei 71,2 Monaten und im Stadium IIIB bei 19,9 Monaten ( $p=0,002$ ). Die absoluten 1-,3- und 5-Jahres Überlebensraten zeigten einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. Die geschätzten 1-,3- und 5-Jahres Überlebensraten zeigten ebenso einen signifikanten Überlebensvorteil für das Stadium IIIA. Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate lag im Stadium IIIA bei 93,55%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 59,26 % und die 5-Jahres Überlebensrate bei 39,5 %. Im Stadium IIIB lagen diese jeweils bei 66,7%, 30,77% und 0%. Die von Birim, Fernandes und Mydral durchgeführten uni- und multivariaten Analysen ergaben eine Reduktion der Überlebensraten bei höherem Tumorstadium (11, 36, 77). Die von Suzuki und Kollegen durchgeführte Studie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten im Stadium IIIA und IIIB (114). Adelstein und Kollegen untersuchten im Jahr 1999 die Überlebensraten in beiden Tumorstadien IIIA und IIIB nach induktiver Chemotherapie und bestätigten die Überlebensvorteile für das

Stadium IIIA. Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug für das Stadium IIIA 26% und für IIIB 11%. Somit zeigte unsere Studie auch, dass die Überlebensrate vom Tumorstadium abhängig ist (1).

#### **5.7.9.3 Langzeitüberlebensraten nach Resektabilität (R0 vs. R1/2)**

Diese Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die R0- resezierten Patienten im Vergleich zu den R1/R2- resezierten. Das mediane Überleben lag nach R0- Resektion bei 39,4 Monaten und nach R1/2- Resektion bei 15,3 Monaten ( $p=0,015$ ). Die absoluten und geschätzten 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten zeigten ebenso einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. Die absolute 1-Jahres-Überlebensrate lag nach R0- Resektion bei 82%, die 3-Jahres Überlebensrate bei 33 %, und die 5-Jahres Überlebensrate lag bei 7 %. Nach R1/2- Resektion lagen diese jeweils bei 67%, 22,2% und 6%. Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate lag nach R0- Resektion bei 82%, die 3-Jahres Überlebensrate bei 50,6 % und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 23,9 %. Nach R1/2- Resektion lagen diese jeweils bei 66,6%, 22,2% und 8,33%.

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass zwischen R0 und R1/2- Resektion ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten besteht (9, 18, 36, 71, 114). Die von Vansteenkiste und Kollegen durchgeführte Studie zeigte ebenso einen hoch signifikanten Zusammenhang der Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer R0- Resektion (R0 vs. R1/2) (118). Somit zeigte unsere Studie auch nach induktiver Chemotherapie und kompletter Tumor- Resektion (R0) erwartungsgemäß eine signifikant höhere Überlebensrate im Vergleich zur Resektion mit mikroskopischem (R1) oder makroskopischem (R2) Tumorstadium.

#### **5.7.9.4 Langzeitüberlebensraten nach Ansprechrate unter der induktiven Chemotherapie**

In dieser Studie wurden die Überlebensraten nach Ansprechen der induktiven Chemotherapie ausgewertet. Es konnte statistisch ein Modell mit dem Einflussfaktor Ansprechen gebildet werden. Für das Ansprechen war der entsprechende p-wert 0,0437. Alle anderen möglichen Faktoren wiesen einen zu hohen p-Wert im  $\chi^2$ - Test auf. Damit ist das Ansprechen auf die induktive Chemotherapie als ein möglicher prognostischer Faktor bei der Überlebensrate anzusehen.

Die von Voltolini und Kollegen im Jahr 2001 in Italien erhobenen Daten zeigten, dass die induktive Chemotherapie mit Therapieansprechen und anschließender Operation die Überlebensrate signifikant verbessert. In dieser Studie wurden 36 Patienten mit 3 Zyklen

cisplatinhaltiger Chemotherapie behandelt und nur diejenigen Patienten, welche eine Remission erreichten, wurden operiert (N=25, 75%). Der Überlebensmedian lag mit 24 Monaten signifikant höher als bei der Gruppe der nicht operierten Patienten mit 8 Monaten (120).

Weitere diesbezüglich wirksame Chemotherapeutika sind also sehr erwünscht und sollten Ziel von Forschung und Entwicklung sein.

#### **5.7.9.5 Überlebensraten nach Eingriffsart**

In dieser Studie wurden die Überlebensraten nach Operationsart (Lobektomie, Bilobektomie und Pneumonektomie) in beiden Gruppen ausgewertet. Es ließ sich in beiden Gruppen kein statisch signifikanter Unterschied in den Überlebensraten nach der Operationsart feststellen.

Licker berichtete im Jahr 2002, dass die Pneumonektomie auch ohne induktive Chemotherapie mit erhöhter Morbidität (besonders mit kardio-pulmonalen Komplikationen) und Mortalität verbunden ist. 193 Patienten haben an dieser Studie teilgenommen. Die 30-Tage Letalität betrug 9,3%. Die kardialen und/oder pulmonalen Komplikationen traten sogar bei 47% der Patienten auf (66). Es wurde in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und Art der Resektion festgestellt (11, 14). Es bestand jedoch nach Betticher et al 2006 (10) (Pneumonektomie vs. andere Resektionsarten), Choi et al 2003 (18), Vansteenkiste et al 1997 (118) (Pneumonektomie vs. Lobektomie), Fernandes et al 2003 (36) und Marra et al (71) kein Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und Operationsart. Dieses entspricht auch unseren Ergebnissen.

Die für diese Studie ausgewertete postoperative Morbidität, Mortalität und die Langzeitüberlebensrate für beide Gruppen zeigten einen deutlichen Vorteil für die induktive Gruppe. Die induktive Chemotherapie verursacht keine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität. Diese Studie zeigte, dass nach induktiver Chemotherapie eine bessere, prognostisch relevante radikale Resektion (R0) möglich ist. Das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf zeigte ebenso einen Vorteil für die induktive Gruppe. Die 5-Jahresüberlebensrate zeigte ein gutes Ergebnis für beide Gruppen im Stadium III mit einem Vorteil für die induktive Gruppe. Insbesondere ist dies beachtlich, da 20 Patienten initial lokal inoperabel waren und schließlich nach induktiver Chemotherapie einer Resektion zugeführt werden konnten.

## **6. Literaturverzeichnis**

- 1) Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Larto MA, Koka A, Taylor ME, Olencki TE, Peereboom DM, Budd GT: Mature results from a phase II trial of accelerated induction chemoradiotherapy and surgery for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Am J clin Oncol* 1999 Jun;22(3):237-242.
- 2) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, Mc Kenna RJ, Gandara DR: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer. Mature results of Southwest Oncology Group phase II Study. *J Clin Oncol* 1995;13(8):1880-1892.
- 3) Albain KS, Crowley J, Turissi A. Concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy for pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer. A SWOG phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:1600.
- 4) Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR: Alpha- Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene prevention study. Effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1560-1570.
- 5) Andre F, Grunenwald D et al.: Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). Heterogeneity of prognosis and evidences for a subclassification. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18 (Abstract-Suppl):467.
- 6) Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon P, Bronchet L, Quoix E, Westel V, Le, Chevalier T: Survival of Patients with resected N2 non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncologie* 2000;18(16):2981-2989.
- 7) ASCO: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
- 8) Becker N, Wahrendorf J (1997). *Krebstlas der Bundesrepublik Deutschland*. 2. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo.

- 9) Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H et al.: Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer. A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(9):1752-1759.
- 10) Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Weder W, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H, Wernli M, Cerny TR: Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer. 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:1099-1106.
- 11) Birim Ö, Kappetein AP, Waleboer M, Puvimanasinghe JPA, Eijkemans MJC, Steyerberg EW et al.: Long-term survival after non-small cell lung cancer surgery. Development and validation of a prognostic model with a preoperative and postoperative mode. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:491-498.
- 12) Bob, Alexander und Konstantin (1991): Berufsbezogene Schäden- chronische Behinderung im Beruf Ökologisches Stoffgebiet (Arbeitsmedizin) Hippokrates Verlag, Stuttgart. S:23-32
- 13) Bonomi P, Faber LP, Warren W: Postoperative bronchopulmonary complications in stage III lung cancer patients treated with preoperative paclitaxel-containing chemotherapy and concurrent radiation. *Semin Oncol* 1997;24:123-129.
- 14) Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker, D.J (2000). Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-1831.
- 15) Bunn PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer. A review of the literature and future directions. *Clin Can Res* 1998; 5:1087-1100.

- 16) Burkes RL, Ginsberg RJ, Schepard FA, Blackstein ME, Goldberg ME, Waters PF, Patterson GA, Todd T, Pearson FG, Cooper JD: Induktion chemotherapy with mitomycin, vindesine and cisplatin for stage III unresectable non-small cell lung cancer. Results of the Toronto Phase II Trial J Clin Oncol 1992;10(4):580-586.
- 17) Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, Lynch T, Grossbard M, Grillo H: Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1997;15(2):712-722.
- 18) Choi YS, Shim YM, Kim J, Kim K: Recurrence-free survival and prognostic factors in resected pN2 non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothoracic Surg 2002; 22:695-700.
- 19) Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano SL, Bogart JA, Cole BF: Phase II trial of weekly paclitaxal and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Clin cancer Res 1998;4(8):1931-1936.
- 20) Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, Paig C, Yesner R. Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. JAMA 245 1981;469-472.
- 21) Curran WJ,jr (2000). Radiotherapy for locally advanced lung cancer. An overview. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds). Lungcancer - principles and practices. 2nd ed. Lippincott, Philadelphia S:823-828.
- 22) Darwish S, Minotti V, Crino L, Rosseti R, Maranzano E, Checcaglini F, Fiaschini P, Mercati U, Penza O, Vitali R: Neoadjuvant cisplatin and etoposide for stage IIIA (clinical N2) non-small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1994;17(1):64-67.
- 23) Darwish S, Minotti V, Crino L, Rosetti R, Fiaschini P, Maranzano E, Checaglini F, Todisco T, Giansanti M et al.: A phase II trial of combined chemotherapy and surgery in Stage IIIA non -small cell lung cancer. Lung cancer 1995;12(1):71-78.
- 24) Depierre A, Milleron B, Moro D: Phase III trial of neoadjuvant Chemotherapy (NCT) in resectable stage 1 (except T1N0), II, and IIIA non-small cell lung cancer (NSLCL). The French experience. Proceeding of American society of Clinical Oncology 1999;18(Abstarct-Suppl):1792.

- 25) Deutsch M, Crawford J, Leopold K: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation-therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged III non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;74:1243-1252.
- 26) Deutsche Krebsgesellschaft (2004). Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre leitlinie der Deutschen krebsgesellschaft. Aktualisierung 2004.
- 27) Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF, Green MR: A randomized trail of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323(14):940-945.
- 28) Eagen RT, Ruud C, Lee RE, Pairolero PC, Gail MH. Pilot study of induction chemotherapy with cyclophosphamid, doxorubicin and cisplatin. (CAP) and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III M0 non- small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;17:895-900.
- 29) Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, Stuschke M, Harstrik A, Menker H, Krause B, Mueller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer. Mature results of a phase II trial *J Clin Oncol* 1998;16(2):622-634.
- 30) Ebert J, Yang P, Vachon C: Lung cancer risk reduction after smoking cessation. Observation from a prospective cohort of women *J Clin Oncol* 2003;21:921-926.
- 31) Elias AD, Skarian AT, Gonin R, Oliynyk P, Stomper PC, Hara C, Socinski MA, Scheldon T, Maggs P, Frei E: Neoadjuvant treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Long term results. *Am J Clin Oncol* 1994;17(1):26-36.
- 32) Elias AD, Skarian AT, Leong T, Mentzer S, Strauss G, Lynch T, Shulman L, Jacobs C, Abner A, Baldini EH, Frei E, Sugarbaker DJ: Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1997;17(1):147-161.



- 33) Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH: Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer. A guide for future Studies. *J Clin Oncol* 1984;2(12): 1352-1358.
- 34) Feld R, Rubinstein L, Thomas PA: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(4):299-306.
- 35) Feld R, Borges M, Giner V, Ginsberg R, Harper P, Klastersky J, Lacquet L, Paesmans M, Payne D, Rossel R, Sause W, Sculier JP, Schaw E, Sorensen JB, S et al.: Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11(3):19-23.
- 36) Fernandes OJ, Almgren SO, Thaning L, Filbey D, Helsing M, Karlsson M, Magnusson A et al.: Prognostic factors for the survival of surgically treated patients for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2003;42:338-341.
- 37) Fischer JR, Bass P, Becker HD, Chyczewski L, Dienemann H, Drings P, Ebert W, Herth F, Hoffmann H, Laudanski J, Lahm H, Manegold CH, Monzo M, Mooi WJ, Muley T, Neuner A, Niklinski J, Niklinska W, Rosell R, Taron M, vant Veer L, Werle B, Zandwijk N: Report from the first meeting of the European Network on Translational Research in Lung cancer Amsterdam- Barcelona- Bialystok- Heidelberg. *Lung Cancer* 2002;36:221-224.
- 38) Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ et al.: Postoperative complication after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;55:986-989.
- 39) Fu XL, Jiang GL, Wang LJ: Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small-cell lung cancer. Clinical phase I/II trial. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:545-552
- 40) Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, Terashima M: A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA small cell lung cancer. *Chest* 1997;111:1089-1093.
- 41) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2004.

- 42) GEKID, RKI (2006). Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in deutschland 5. Auflage (44 ff). Saarbrücken, Riegelsberg.
- 43) Ginsberg RJ, Rubinstein L: A randomized comparative trail of lobectomy versus limited resection for patients with T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Netherlands 1991;7:304.
- 44) Ginsberg RJ et al.: The role of induction therapy and surgery for stage IIIA lung cancer. Ann Oncol 1995;6:Suppl:29-32.
- 45) Goldstraw P et al.: Neoadjuvant (preoperative induction) therapy in non-small cell lung cancer. A surgeons view. Third Central European Lung Cancer Conference, Prague 1995 May:28-31.
- 46) Green MR, Ginsberg R, Ardizzoni A, Choi N, Darwish S, Fukuoka M, Giner V, Grunenwald D, Harper P, Kho S, Le Chevalier T, Lewinski T, Payne D, Postmus P, Rocmans P et al.: Induction therapy for stage III NSCLC. A consensus report. Lung Cancer 1994;11: Suppl:9-10
- 47) Green MR, Cox JD, Ardizzoni A, Arriagada R, Bureau G, Darwish S, Deneffe G, Fukuoka M, Joseph D, Komaki R, Mirimanoff RO, Mornex F, Palazzi M, Pastorino U, Pavy JJ, Postmus PE et al.: Endpoints for multimodal clinical trails in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). A consensus report. Lung Cancer 1994;11: Suppl:11-13.
- 48) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T: Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2001;5:15-36.
- 49) Gregor A, Cull A, Stephens RJ: Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in non-small cell lung cancer. Results of a multicentre randomised trail. Euro J Cancer 1997; 33:1752.
- 50) Hata E, Hayakawa K, Miyamoto H, Hayashida R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. Theor Surg 1990;5:19-25.
- 51) Hoffman PC, Weimann DS, Bitran JD. Surgical resection in patients stage III M0, non-small cell carcinoma of the lung. Proc Am Soc Clin Oncol 1982;1:147A, C571.
- 52) Hoffman PC, Mauer AM, Volkes EE: Lung cancer. Lancet 2000;355(22):479-485.

- 53) Holmes EC, Gail M (LCSG): Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol*. 1986 May; 4 (5): 710-715.
- 54) Holmes EC et al.: Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *Chest* 1994;106:293-296.
- 55) Huber RM. Lungenkarzinom. *Internist* 2006;47:611-622.
- 56) Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, Watanabe Y et al.: Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients. Questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer* 2001 Oct;34(1):29-36.
- 57) Jaklitsch MT, Strauss GM, Healey EA, De Camp MM et al.: A historical perspective of multimodality treatment for resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;12:Suppl:17-32.
- 58) Jedrychowsky W, Becher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpialek Z: A case-control study of lung cancer with special reference to the effect of pollution in Poland. *J Epid Comm Health* 1990; 44:114-120.
- 59) Jedrychowsky W, Becher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpialek Z, Gomola G: Effect of tobacco smoking on various histologic types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:276-282.
- 60) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 1996;14:1065-1070.
- 61) Jöckel KH, Ahrends W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorf U (eds) (1995). *Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin. Wirtschaftsverlag, Bremerhaven.*
- 62) Kobrinsky N, Klug M, Kokanson P: Impact of smoking an cancer stage a diagnosis. *J Clin Oncol* 2004;21:907-913

- 63) LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz) (1992). Beurteilungsmaßstäbe zur Begrenzung des Krebsrisikos durch Luftverunreinigungen. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NW.
- 64) Law A, Daly B, Madsen M. High incidence of isolated brain metastases following complete response in advanced non-small cell lung cancer. A new challenge. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:447.
- 65) Lee JD, Ginsberg RJ: The multimodality treatment of stage IIIA/B non-small cell lung cancer. The role of surgery, radiation and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997 Apr;11(2):279-301.
- 66) Licker M, Spiliopus A, Frey JG, Robert J, John L, de Perrot M, Tschopp JM: Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 2002 Jun;121(6):1890-1897.
- 67) Lilly Fachinformation Gemzar 2004.
- 68) Loddenkemper Robert (1998): Das Bronchialkarzinom und andere bronchopulmonale Tumoren. Verlag W Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln.
- 69) Manegold C, Drings P: Zur Rolle der Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im Tumorstadium III. *Onkologie* 1994;17:294-302.
- 70) Le Marchand C, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT: Vegetable consumption and lung cancer risk. A population- based case -control study in Hawaii. *JNCI* 1989;81:1158-1164.
- 71) Marra A, Hillejan L, Pottgen C, Zabora G, Fechner S, Greschuchna D, Stamatis G: Bedeutung der pulmonalen Lymphknotenmetastasierung bei lokal fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. *Pneumologie* 2002;56:773-780.
- 72) Martini N, Flehinger BJ: The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987 Oct; 67(5):1037-1049.
- 73) Martini N, Kris MG et al.: Preoperative chemotherapy for stage IIIA(N2) lung cancer. The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1365-1374.

- 74) Merchut MP et al.: Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. Arch Intern Med 1989 May;49(5):1076-1080.
- 75) Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997 Jun;111(6):1486-1487.
- 76) Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997 Jun;113(6):1728-1729.
- 77) Myrdal G, Lambe M, Gustafsson G, Nilsson K et al.: Survival in primary lung potentially cured by operation. Influence of tumor stage and clinical characteristics Ann Thorac Surg 2003;75:356-363.
- 78) Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76: 832-839.
- 79) Naruke T, Goya T, Tsuchiya R: The importance of surgery to non-small cell lung carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Thorac Surg 1988;46:603-610.
- 80) Ng KK, Kris MG, Ginsberg RJ, Heelan RT, Pisters KM, Miller VA, Grant SC, Bains M, Rusch V, Rosenzweig KE, Martini N: Cancer 1999 Oct;86(7):1189-1197.
- 81) Niiranen A, Nittamo-Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhonen S: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small cell lung cancer. A randomized study. J Clin Oncol 1992 Dec;10(12):1927-1932
- 82) Novoa N, Varela G, Jimenez MF: Morbidity after surgery for non-small cell lung carcinoma is not related to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cardiothorac Surg 2001 Oct; 20(4):700-704.
- 83) Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (eds) (2002). Pharmakologie und Toxikologie. 3 Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- 84) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, Sawamura K, Mori T, Miyazawa N, Suemasu K, Watanabe Y, Tomita M, Terashima M: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. J Thorac Cardiovasc Surg 1993Oct;106(4): 703-708.

- 85) Olak J, Ferguson MK (eds) 2000. Surgical management of second primary and metastatic lung cancer. Principles and practice. 2nd ed. Lippincott, Raven. 736-741p.
- 86) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL jr, Valanis B, Williams JH jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hamar S: Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trail. J Natl Cancer Inst 1996;88:1550-1559.
- 87) Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. Ann Thorac Surg. 1992 Jun; 53(6):992-998.
- 88) Pujol JL, Hayot M, Rouanet P, Le Chevalier T, Michel FB: Long term results of neoadjuvant ifosfamid, cisplatin and etoposid combination in locally advanced non-small cell lung cancer. Chest 1994;106:1451-1455.
- 89) Pujol JL, Le Chevalier T, Ray P, Gautier V, Rouanet P, Arriagada R, Grunenwald D, Michel FB: Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1995;12:Suppl:107-118.
- 90) Riede UN, Werner M, Schaefer HE (eds) (2004). Allgemeine und spezielle Pathologie. 636ff. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 91) Römpp, Falbe J, Regitz M (eds) (1995). Römpp Chemie Lexikon, CD Römpp, Version 1.0 . 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 92) Rose LJ: Neoadjuvant and adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. Sem Oncol 1991;18(6).536-542.
- 93) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JJ, Li S, Roig J, Olazabal A, Canela M, Ariza A, Skacel Z, Morera-Part J, Abad A: A randomised trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. New Engl J Med 1994;330:153-158.

- 94) Rosell R, Maestre J, Font A, Moreno I, Molina F, Milla A, Gomez-Codina J, Camps C: A randomized trail of Mitomycin /Ifosfamide/ Cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994 (June);21(3):28-33.
- 95) Roth JA, Fosella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Mc Gavran M: A randomized trail comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 May;86(9):673-680.
- 96) Ruckdeschel JC: Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug;24(4):429-439.
- 97) Russel AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murraym K, Bansal P, Cooper JD, Silverman S, Clement JA: Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastases: results of a prospective randomized trail conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.*1991;21:637-643.
- 98) Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran WJ, Byhardt RW, Turrisi AT: Radiation therapy Oncology Group(RTOG) 80-88 and eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): Preliminary results of a phase III trail in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995 Feb;87(3):198-205.
- 99) Sawabata N, Keller SM, Matsmura A, Kawashima O, Hirono T, Osa Y, Maeda H, Fukai S, Kawahara M: Japan national chest Hospital. A Group for Lung cancer.The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2003 Oct; 42 (1):69-77.
- 100) Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 Feb;326(8):524-530.
- 101) Scherer E, Sack R (eds) (1996). *Strahlentherapie Radiologische Onkologie*. 4. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York. S.45-64

- 102) Schinkel C, Mueller C, Reinmiedl J, Hoffmann H, Zimmer S, Dienemann H, Fuerst H: Mediastinal Lymph Node Infiltration in Non-Small Cell Lung Cancer and its Role in Curative Surgery. *Scand Cardiovasc*1999;32:286-288
- 103) Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (eds) 2000. Kompendium Internistische Onkologie. 3 Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- 104) Schottenfeld D, Fraumeni JF jr (eds) (1996). *Cancer epeдемиology and prevention*. 2nd ed. Oxford univ Press, New york Oxford.
- 105) Seegenschmiedt MH, Haase W, Schnabel K (eds) (1997). Common toxicity criteria (CTC): Klassifikation von akuten Nebenwirkungen. Modifiziert von der Phase 1/II Studiengruppen der AIO und ARO in der DKG und ADT.
- 106) Shepherd FA, Johnston MR, Payne D, Burkes R, Deslauries J, Cormier Y, de Bedoya LD, Ottaway J, James K, Zee B: Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J cancer* 1998 Sep;78(5):683-685.
- 107) Siegenthaler P, Pisters M, Merriman W, Roth J, Swisher G, walsh L, Vaporciyan A, Smythe R, Putnam B Jr: Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1105-1112.
- 108) Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, Malcolm A, Oliynyk P, Overholt R, Hunt M, Frei E: Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small-cell lung cancer. Long-term-follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 1989;40:266-274.
- 109) Socinski MA: The current role of adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*1999;(15):Suppl:27-33.
- 110) Sridhar KS, Thurer R, Markoe AM, Chatter HT, Fountzilas G, Raub WJ, Savaraj N, Beatie EJ: Multidisciplinary approach to the treatment of locally and regionally advanced non-small cell lung cancer. *Sem Surg Oncol* 1993; 9:114-119.
- 111) Statistisches Bundesamt (2006). Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2005. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.



- 112) Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N: Review of occupational lung carcinogens: *Am J Ind Med* 1996;29:474-490.
- 113) Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR: The Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. Results of Cancer Leukemia Group B protocol 8935: A multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Mar;109(3):473-485.
- 114) Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y: The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N Status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118: 145-153.
- 115) Travis WD, Colby TV, Corrin B (eds) (1999): Histological typing of tumours of lung and pleura. In: Sobin, L. H. World Health Organization international classification of tumours. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York. S 156.
- 116) Tubiana M: The growth and progression of human tumours. Implication for management strategy *Radiother Oncol* 1986;6:167-184.
- 117) Umsawasdi T, Vadivieso M, Chen TT, Barkley HAT, Booser TJ, Chiuten DF, Dhingra HM, Murphy WK, Dixon CL, Farha P: Role of elective brain radiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* 1984;2(3):253-259.
- 118) Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Stalpaert G, Nackaerts KL, Lerut TE, Demedts MG: Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1441-1450.
- 119) Vena JE: Air pollution as a risk factor in lung cancer. *Am J Epidemiol* 1982;116:42-56.
- 120) Voltolini L, Luzzi L, Ghiribelli C, Paladini P, Di Bisceglie M, Gotti G: Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: the importance of the nodal down- staging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1106-1112.
- 121) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T: Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1048-1054.

- 122) Wang H, Wang X, Iliakis G et al.: Caffeine could not efficiently sensitize homologous recombination repair-deficient cells to ionizing radiation-induced Killing. *Radiat Res* 2003;159:420-432.
- 123) Wolf M, Havemann K: Chemotherapie und kombinierte Chemoradiotherapieverfahren beim Bronchialkarzinom. *Der Internist* 1994;35:740-750.
- 124) Xu Z-Y, Blot WJ, Xiao HP, Wu A, Feng Y-P, Stone BJ, Sun J, Ershow AG, Henderson BE, Fraumeni JF, jr: Smoking, air pollution and the high rates of lung cancer in Shengyang. *China J Natl Cancer Inst* 1989;81:1800-1806.
- 125) Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, Schramel F, Gans S, Termeer A, Schlosser NJ, Debruyne C, Curran D, Giaccone G: Gemcitabine and cisplatin als induktions regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. A phase II study of the European Organization for Reserch and treatment of Lung Cancer Coperative Group (EORTOC). *J clin Oncol* 2000 jul;18(14):2658-2664.

## **7. Anhang**

<b>Tx</b>	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie im Sputum oder bei Bronchialspülungen, aber weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	größter Tumordurchmesser < 3 cm, Tumor umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus und Pleura viszeralis frei)
<b>T2</b>	wenigstens eines der folgenden Kennzeichen ist erfüllt: größter Tumordurchmesser > 3 cm oder Invasion des Hauptbronchus > 2 cm distal Carina oder Infiltration der Pleura viszeralis oder assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
<b>T3</b>	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, parietales Perikard, mediastinaler Pleura oder Invasion des Hauptbronchus < 2 cm distal Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, großen Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder vom Primärtumor getrennte Tumorherde im selben Lungenlappen

### **TNM- Klassifikation des Bronchialkarzinom nach UICC (6Aufl.2002)**

Tabelle 1: T- Primärtumor

<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>pN0</b>	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von mindestens 6 Lymphknoten ohne Befund
<b>N1</b>	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder in ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (inkl. Befall durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
<b>N2</b>	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontra-lateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 2: N-Regionäre Lymphknoten

<b>Mx</b>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
<b>M0</b>	Fernmetastasen nicht nachweisbar
<b>M1</b>	Fernmetastasen, inkl. vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsi- oder kontralateral)

Tabelle 3: M-Fernmetastasen

<b>Okkultes Karzinom</b>	TX	N0	M0
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium 1A</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium 1B</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T1	N1	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium III A</b>	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Stadium III B</b>	T4	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 4:** Stadieneinteilung für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom nach UICC (Union internationale Contre le Cancer), basierend auf TNM- Klassifikation (2002)

**Grad I.** Keine oder nur spontane Tumorregression in Primärtumor und befallenen regionären Lymphknoten

**Grad II.** Inkomplette therapieinduzierte Tumorregression mit

**Grad IIa.** Mehr als 10 % vitalen Tumorzellen im Primärtumor und /oder befallenen regionären Lymphknoten

**GradIIb.** Weniger als 10 % vitalen Tumorzellen im Primärtumor und /oder befallenen regionären Lymphknoten

**GradIII.** Komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitaler Tumorzellen im Primärtumor und/ oder befallenen regionären Lymphknoten

Abbildung 5: Beurteilung des Therapieerfolges unter der induktiven Chemotherapie nach pathologischer Beurteilung (Regressiongrad nach Junker et.al. und Müller et.al. )

**R0-Resektion:** Entfernung des Tumors im Gesunden. In der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar

**R1-Resektion:** Makroskopisch wurde der Tumor entfernt, in der Histopathologie sind jedoch kleinere Tumoranteile im Resktionsrand nachweisbar

**R2-Resektion:** Größere, makroskopisch sichtbare Teile des Tumors konnten nicht reseziert werden

Abbildung 6: Die Resektion von Tumoren läßt sich unterteilen in R0-, R1- und R2-Resektion

## **8. Abkürzungen**

ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome
BK:	Berufskrankheit Nummer
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
ECOG:	Eastern Cooperativ Oncology Group
FeV1:	forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde einer Ausatmung
Gy:	Gray
LAI:	Länderausschusses für Immissionschutz
KHK:	Koronare Herzkrankheit
MESK	Mediastinoskopie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
paCO <sub>2</sub> :	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub> :	arterieller Sauerstoffpartialdruck
RECIST:	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
UICC:	Union for international Cancer Control
VC:	Vitalkapazität der Lunge
WHO:	World Health Organization

## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent. Dr. med. Thomas Graeter, dem Chefarzt der Abteilung für Thorax-und Gefäßchirurgie der Klinik Löwenstein für seine überragende Betreuung bei dieser Arbeit.

Herrn Dipl. Math. Pilz Lothar danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn Dr. med. Decker Steffen und Dr. med. Klaus-Günther Halm danke ich für die freundliche Unterstützung bei fachlichen Diskussionen.

Ich danke meiner Freundin, Frau Rebecca Winkhardt für ihr Verständnis und ihre Geduld in den schwierigen Phasen der Arbeit.